

THÈSE

présentée à la

Faculté des Sciences de l'Université de Paris

pour obtenir

Le Titre de Docteur - Ingénieur

par

Gabriel KOUTHON

SUJET de la THESE : Modalités du métabolisme de restauration après le jeûne
chez le rat placé à l'alimentation séparée : Influence
de l'apport azoté et de l'équilibre des acides aminés.

Soutenue le 1 / DEC. 1970 1970 devant la commission d'examen

Mr. M. PASCAUD.....Président

MM. R. JACQUOT.....Rapporteur

L. PICON.....Examineur

THESE

présentée à la

Faculté des Sciences de l'Université de Paris

pour obtenir

Le Titre de Docteur - Ingénieur

par

Gabriel KOUTHON

SUJET de la THESE : Modalités du métabolisme de restauration après le jeûne
chez le rat placé à l'alimentation séparée : Influence
de l'apport azoté et de l'équilibre des acides aminés.

Soutenue le

1970 devant la commission d'examen

Mr M. PASCAUD... ..Président

MM. R. JACQUOT.....Rapporteur

L. PICON... ..Examineur



A mes Parents

A mon Epouse

A mon Fils

A tous mes frères d'Afrique



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551528_0055

Ce travail a été réalisé au Centre de Recherches sur la Nutrition du C.N.R.S. Je dois le privilège d'y avoir été accueilli à Monsieur le Professeur R. JACQUOT, son Directeur, et suis flatté de me compter aujourd'hui parmi ses élèves. D'autres savent mieux que moi apprécier la valeur et l'étendue de ses connaissances scientifiques. Je me permettrais personnellement d'insister sur ses qualités humaines car j'en ai bénéficié en de nombreuses occasions. Je lui témoigne ici ma profonde reconnaissance et mon affection.

Monsieur le Professeur M. PASCAUD , dont j'ai suivi les cours en Sorbonne, me fait le grand honneur de présider cette commission d'examen. Qu'il soit assuré de toute ma gratitude pour les conseils donnés lors des entretiens qu'il a bien voulu m'accorder et qui ont été pour moi d'une aide efficace.

Monsieur le Professeur L. PICON a accepté de faire partie de mon jury malgré ses multiples occupations. Je lui en suis très reconnaissant ainsi que de son enseignement au D.E.A. de Nutrition.

Je voudrais aussi exprimer ma reconnaissance à Mademoiselle Th. TERROINE dont le cours en Sorbonne m'a fortement impressionné. Mais c'est surtout au laboratoire que j'ai pu, à plusieurs reprises, apprécier ses qualités humaines. Je lui exprime ma gratitude pour tout ce qu'elle a fait à mon égard.

Il m'est agréable de remercier le Dr. H. DUPIN Professeur à l'Ecole Nationale de la Santé Publique, pour son dévouement et sa sollicitude. L'Africain que je suis retrouve en lui un bienfaiteur compréhensif, éclairé et désintéressé.

Le Dr. J. PERRET a joué le rôle souvent ingrat, de m'initier à la Recherche Scientifique. Innombrables ont été les occasions de mettre à l'épreuve ses connaissances scientifiques et ses qualités humaines pendant la réalisation de ce travail. Qu'il soit assuré de toute ma gratitude pour sa grande patience ainsi que pour les directives et les encouragements qui ne m'ont jamais fait défaut.

Je garde le meilleur souvenir du Dr. G. BOURDEL et de ses collaboratrices, Dr. A. GIRARD et M. FORESTIER. Mettant leur matériel à ma disposition pour certains dosages biochimiques, ces chercheurs m'ont aidé avec beaucoup d'amabilité à résoudre les problèmes que je leur posais.

Mes débuts au Centre de Nutrition ont été effectués dans l'équipe du Dr. J. ABRAHAM. C'est lui qui m'a initié à la vie de laboratoire. Il m'a souvent rappelé avec sympathie que la Recherche Scientifique ne devait pas me faire oublier ma formation de base.

Le Dr. J. ADRIAN, le premier, m'a ouvert les yeux sur les problèmes que pose la Nutrition, alors que j'étais son élève à l'Ecole Nationale Supérieure des Industries Agricoles et Alimentaires. C'est à lui que je dois mon orientation vers cette spécialité dans laquelle il reste encore tant de problèmes à résoudre.

J'ai bénéficié des connaissances de P. ROBIN et D. ROBIN tant sur le plan théorique que pratique. Ils m'ont initié avec bienveillance aux méthodes autoanalytiques qui requièrent beaucoup de technicité. Après avoir été pour moi des collaborateurs, ils demeurent mes amis.

Il est évident que je n'ai pas pu réaliser tout seul mon travail de thèse. J'ai profité de la collaboration technique de beaucoup de personnes. Parmi elles, je citerai I. MACAIRE, M.A. de SAINTAURIN, M. CHANEZ et J.J. LEGER. En eux, j'ai trouvé la valeur professionnelle associée aux qualités de coeur.

Je rends un hommage particulier à la Secrétaire Mme S. SEIGE et à ses deux collaboratrices Mme S. FINEL et Mme G. MASSON qui ont exécuté avec beaucoup de gentillesse la frappe du manuscrit et la mise en page de ma thèse.

Je ne saurais oublier Mr. R. JAMIN qui assure avec compétence les fonctions d'animalier.

Je devrais avoir un mot pour chacun des autres membres du Centre de Recherches sur la Nutrition, car chez tous j'ai rencontré beaucoup de disponibilité et de compétence. L'atmosphère dans laquelle se déroule un travail expérimental conditionne dans une grande mesure son évolution. Devant les résultats obtenus, je ne peux que me confondre en remerciements envers les chercheurs et les techniciens qui m'ont si chaleureusement adopté.

*

* *

- MODALITES DU METABOLISME DE RESTAURATION APRES LE JEUNE
CHEZ LE RAT PLACE A L'ALIMENTATION SEPARÉE :INFLUENCE
DE L'APPORT AZOTE ET DE L'EQUILIBRE DES ACIDES AMINES -

par

Gabriel KOUTHON

*
* *
*

Centre de Recherches sur la Nutrition du C.N.R.S. 92 BELLEVUE

- INTRODUCTION ET OBJET DU TRAVAIL -

=====

Depuis plus d'un siècle on admet que les différents tissus de l'organisme sont affectés d'une manière inégale par les modifications de l'apport alimentaire. Le premier à étudier ce problème dans le cadre du métabolisme des protéines a été VOIT (1866). Pour cet auteur l'azote excrété pendant la phase initiale de l'inanition représente la perte des "protéines labiles de l'organisme" ("Vorathseiweiss" : protéines circulantes ou de stockage) en opposition avec les (protéines tissulaires : "Organseiweiss"). Dès lors ce sujet a suscité d'innombrables travaux.

Les premières études importantes concernant les variations tissulaires des "protéines labiles" au cours du jeûne ou dans des différentes conditions de réalimentation ont été effectuées chez le Rat par ADDIS et ses collaborateurs (1936a,b,c). Selon ces auteurs alors qu'après 7 jours d'inanition le foie perd 40p.100 de son contenu protéique initial, la disparition n'est que de 8p.100 dans la carcasse (muscles, peau et squelette). Un tableau similaire est observé au cours du jeûne protéoprive. La réalimentation des animaux avec un régime riche en caséine permet une réplétion rapide des protéines hépatiques, mais les modifications au niveau de la carcasse sont minimales.

Bien qu'on ait expliqué la rapidité des pertes ou des gains protéiques lors de l'inanition ou de la réalimentation des animaux par des différences dans la vitesse de renouvellement des protéines, plus importante dans le foie que dans d'autres tissus (SHEMIN et RITTENBERG, 1944; FRITZ, 1956a,b) l'étude substantielle

du rôle et de l'importance des "protéines labiles du foie" est l'oeuvre de KOSTERLITZ (1947).

Dans ses expériences concernant l'influence des facteurs nutritionnels sur l'ensemble des constituants cellulaires hépatiques, cet auteur a montré que les modifications du contenu total en protéines du foie sont parallèles aux variations des quantités totales de phospholipides et d'ARN. Le nombre total de cellules du foie ne semble pas affecté par l'état de nutrition. Selon KOSTERLITZ lors du jeûne et de la réalimentation les pertes ou les gains au niveau du foie ne représentent que la diminution ou l'augmentation du cytoplasme de chaque cellule hépatique. De ce fait il a donné le nom de "cytoplasme labile du foie " à l'ensemble "protéines, ARN et phospholipides " qui varie solidairement pendant les premiers jours d'inanition ou de réalimentation protéique. Cette conception a suscité de nombreux travaux qui ont permis non seulement d'expliquer en grande partie le rôle des "protéines labiles" du foie, mais ont également fourni des indications importantes sur le rôle des multiples facteurs, exogènes (apport protéique, apport énergétique, etc...) et endogènes (endocriniens et autres) mis en cause.

Cette abondante littérature a donné lieu à plusieurs mises au point importantes (KOSTERLITZ et CAMPBELL, 1945a; WATERLOW et coll., 1960; HOLT et coll., 1962; MUNRO, 1964; PERET et JACQUOT, 1970).

Actuellement on admet que le rôle principal des "protéines labiles " du foie serait de fournir - entre deux repas - le matériel nécessaire à la synthèse protéique des différents tissus, en l'occurrence des acides aminés. La synthèse des protéines labiles du foie, initiée probablement par l'ARN contenu dans la population polysomale des cellules hépatiques (MUNRO, 1966; MENDEL et coll., 1966), est fonction de l'apport d'acides aminés sous forme de protéines alimentaires. L'absence de cet apport (inanition ou

jeûne protéique) entraîne une diminution importante de l'ARN hépatique, et une baisse de la synthèse des protéines labiles du foie ce qui a comme conséquence une chute brutale du contenu en protéines du foie.

La synthèse des "protéines labiles" du foie, exige nécessairement la fourniture d'énergie (MUNRO, 1964); néanmoins certains travaux semblent indiquer que l'utilisation des acides aminés pour la synthèse des protéines hépatiques peut se réaliser même à bas niveau énergétique (CAMPBELL et KOSTERLITZ, 1948; CLARK et coll., 1960; MUNRO et coll., 1961) . Enfin, tout porte à croire qu'en fonction des conditions alimentaires précitées et de l'état général de l'organisme, certains facteurs endocriniens (anabolisants ou catabolisants) interviennent en tant qu'éléments régulateurs dans les fluctuations des protéines labiles du foie (LEATHEN, 1964).

S'appuyant sur ces observations, plusieurs auteurs (HARRISON et LONG, 1945; KOSTERLITZ et CAMPBELL, 1946; CAMPBELL et KOSTERLITZ, 1948; HENRY et coll., 1953) ont proposé et défini une méthode d'appréciation de la valeur nutritionnelle des protéines basée sur la réplétion des protéines labiles du foie après inanition (totale ou protéique) ou hépatectomie partielle. On obtient ainsi des résultats généralement comparables à ceux que fournissent les méthodes classiques. Cependant, HENRY et coll. (1953), ainsi que PERETIANU (1956) et PERETIANU et coll. (1955, 1956), ont montré que la reproductibilité et l'homogénéité des résultats exigent l'ingestion de quantités comparables de nourriture (donc d'azote). Pour répondre à ce critère, ils ont proposé de distribuer la nourriture en "pair-feeding", sans obtenir toutefois les résultats escomptés. Récemment ALLISON et WANNEMACHER (1964, 1965) et ALLISON et coll. (1962, 1963, 1964) expliquent ces disparités par le fait que le besoin en acides aminés diffère selon qu'il s'agit de la synthèse protéique au niveau d'un organe (en l'occurrence le foie) ou de la protéinogenèse de l'organisme pris comme un tout. Quoiqu'il en soit, les auteurs précités faisaient appel à des régimes

mixtes ce qui obligeait l'animal à ingérer solidairement les protéines et les nutriments caloriques. Or, on sait que s'il en a la possibilité, l'animal règle de lui-même le taux protéique de ses ingérés. C'est là la manifestation du phénomène spontané d'ajustement "calorico-azoté": dans les conditions de l'alimentation séparée (1 repas azoté contrôlé et une ration protéoprive offerte ad libitum) la consommation énergétique est fonction de la quantité et de la qualité de l'apport protéique (CALET et coll., 1961; ABRAHAM et coll., 1961; HENRY et RERAT, 1962; PERETIANU et ABRAHAM, 1963a, b; PERETIANU, 1967). Il était donc intéressant d'étudier comparativement la réplétion des constituants labiles du foie chez le rat recevant un régime mixte ou placé à l'alimentation séparée.

D'autre part, si nous disposons actuellement de nombreux faits expérimentaux concernant l'influence de la quantité et de la qualité des protéines alimentaires sur la réplétion des "protéines labiles" du foie, le rôle que peut jouer l'équilibre des acides aminés du régime sur ce processus fait presque défaut. En effet, à l'exception de quelques observations récentes, touchant en particulier l'insuffisance en tryptophane (MUNRO et CLARK, 1959; WUNNER et coll., 1966; MUNRO, 1966), et en différents amino-acides essentiels (tryptophane, thréonine, valine, leucine, lysine etc...) (SIDRANSKY et BABA, 1960; SIDRANSKY et CLARK, 1961; SIDRANSKY et VERNEY, 1964a,b, 1965, 1968; SIDRANSKY et coll., 1968) . Par contre l'effet du déséquilibre par excès n'a jamais été étudié, tout au moins à notre connaissance. Or de telles observations sont intéressantes à poursuivre non seulement du point de vue théorique, mais aussi du point de vue pratique, puisqu'elles peuvent aboutir à établir éventuellement les besoins spécifiques en différents acides aminés essentiels. Enfin, il est évident que pour la compréhension des résultats une telle expérimentation devait être complétée par une étude correspondante

au niveau des muscles (protéines, acides aminés libres et acides nucléiques) ainsi qu'au niveau du sang (glycémie, acides aminés libres).

Le présent travail est inspiré de ces remarques et a pour ambition d'étudier l'ensemble du problème. Il comprend quatre parties :

- la première représente une étude de l'influence des modalités de distribution de la nourriture sur la réplétion des protéines hépatiques chez des rats préalablement soumis au jeûne;

- la seconde concerne l'influence de l'équilibre des acides aminés du régime sur la réplétion des constituants hépatiques chez des rats réalimentés en alimentation séparée après avoir été soumis au jeûne;

- la troisième partie rapporte l'influence de l'équilibre des acides aminés du régime sur les acides aminés libres du sang et sur la glycémie des rats placés aux mêmes conditions expérimentales que les précédents;

- la dernière partie étudie chez les mêmes animaux les variations des constituants musculaires.

*

* *

*

- P R E M I E R E P A R T I E -
=====

INFLUENCE DES MODALITES DE DISTRUBITION DE LA NOURRITURE SUR
LA REPLETION DES PROTEINES HEPATIQUES

I - MATERIEL ET METHODES -

- A)- Modalités de distribution de la nourriture et
composition des régimes ;
- B)- Animaux d'expérience;
- C)- Dispositif et conduite expérimentale.

II - RESULTATS ET DISCUSSION -

III - CONCLUSION -

*
* *

INFLUENCE DES MODALITES DE DISTRIBUTION DE LA NOURRITURE SUR LA REPLETION DES PROTEINES HEPATIQUES

Nous nous proposons d'étudier la réplétion des protéines hépatiques chez le rat qui, après avoir été soumis au jeûne, reçoit un régime mixte ou bien est placé à l'alimentation séparée. La question posée est de savoir si l'ajustement spontané entre ingérés caloriques et azotés influence la protéinogenèse hépatique.

I - MATERIEL ET METHODES - =====

A)- MODALITES DE DISTRIBUTION DE LA NOURRITURE ET COMPOSITION DES REGIMES -

Deux modalités d'administration de la nourriture ont donc été utilisées : l'alimentation séparée et l'alimentation mixte.

1)- Alimentation séparée- Dans la technique que nous proposons (PERETIANU et ABRAHAM, 1963a), l'animal reçoit deux rations distinctes :

- un repas protéique qui fournit à l'animal un apport azoté contrôlé quantitativement et qualitativement; celui-ci est consommé au début de la journée, de préférence à la même heure et dans un temps donné : une heure ,
- une ration protéoprive ou énergétique allouée ad libitum ; celle-ci fournit à l'animal les glucides, les lipides, les sels minéraux et les vitamines; elle est à sa disposition pendant 23 heures.

Trois sources protéiques ont été testées : la caséine lactique, protide de bonne valeur biologique; le tourteau de soja cuit, protide de qualité moyenne et le tourteau d'arachide, protide de médiocre efficacité. Les trois sources fournissent à l'animal la même quantité d'azote. Pour que ces apports soient isoazotés, on dilue avec de l'amidon les sources protéiques les plus concentrées ; en ajoutant systématiquement 10 p.100 de sucre on limite et on uniformise l'éventuelle influence de l'appétence. Ce mélange procure à chaque animal et sous un même volume, 180 mg d'azote par jour.

2)- Alimentation mixte - Cette technique, d'usage classique dans les expériences nutritionnelles, consiste à donner aux animaux un seul régime contenant en mélange tous les principes alimentaires.

Les régimes ayant une teneur en protéines de 10 p.100, sont équilibrés et ne diffèrent que par la nature de l'apport protéique (caséine, soja, arachide). Leur distribution quotidienne est limitée à 11 g par jour. Cette quantité correspond à un apport de 180 mg d'azote, valeur équivalente à celle fournie par le repas protéique en alimentation séparée. Il s'ensuit donc que la seule variable expérimentale qui oppose les deux modalités d'administration de la nourriture est la consommation de nutriments énergétiques, l'apport azoté étant quantitativement identique pour tous les animaux.

En alimentation mixte la limitation des ingérés s'accompagne ainsi d'une restriction calorique, tandis qu'en alimentation séparée la ration énergétique est consommée à volonté. De ce fait on peut donc se rendre compte de l'importance du rapport "calories/azote" de la ration sur la réplétion des protéines hépatiques.

La composition des régimes mixtes et de la ration protéoprive figure dans le TABLEAU n° I.

- TABLEAU I -

Composition des régimes mixtes et de la ration protéiprive
(g.p.100)

Ingrédients	Régime à base de caséine	Régime à base de soja	Régime à base d'arachide	Ration protéiprive
Caséine.*.....	12,6	-	-	-
Tourteau de soja.**.....	-	21,2	-	-
Tourteau d'arachide.***....	-	-	18,5	-
Amidon....	62,4	53,8	56,5	75,0
Sucre en poudre.....	10,0	10,0	10,0	10,0
Huile d'arachide.....	8,0	8,0	8,0	8,0
Mélange salin.****.....	4,0	4,0	4,0	4,0
Mélange vitaminique.*****..	1,0	1,0	1,0	1,0
Cellulose en poudre.....	2,0	2,0	2,0	2,0
Contenu réel en protéine. (N x 6,25)	10,0	10,0	10,0	-
Valeur calorique du régime.*****	416,0	416,0	416,0	381,5

* Contenu en protéines de la caséine lactique : 79,5 p.100 (N x 6,25)
 ** Contenu en protéines du tourteau de soja cuit : 47,15 p.100 (N x 6,25)
 *** Contenu en protéines du tourteau d'arachide : 54,05 p.100 (N x 6,25)
 **** Fourni par NBC: formule d'après HUBBEL et coll. (1937)
 ***** Fourni par NBC: avec la formule suivante: en g.: Vitamine A(conc. 200000 U.I./g) 4,5; Vitamine D(conc.400000 U.I./g) 0,25; Alpha-Toco-
 phénol 5,0; Inositol 5,0; Choline 75,0; Menadione 2,25; Acide p.amino
 benzoïque 5,0; Niacine 4,5; Riboflavine 1,0; Pyridoxine 1,0; Thiamine
 1,0; Pantothénate de Calcium 3,0. En mg: Biotine 20; Acide folique 90;
 Vitamine B₁₂ 1,35; q.s. 1000g dextrose.
 ***** Dans les régimes mixtes la valeur calorique a été calculée d'après les
 coefficients de ATWATER et BRYANT (1903); la valeur calorique de la
 ration protéiprive a été établie à la bombe calorimétrique.

B)- ANIMAUX D'EXPERIENCE -

Les expériences portent sur des rats mâles Wistar CF jeunes adultes, d'âge et de poids semblables (6 semaines et 150g). Dès leur arrivée, les animaux sont soumis à une préperiode expérimentale d'une durée de 21 jours, pendant laquelle ils sont nourris en alimentation séparée. Au cours de celle-ci les rats reçoivent un repas protéique constitué d'un mélange en parties égales des protéines qui seront utilisées par la suite. On peut ainsi, d'une part, préciser le comportement des animaux et éliminer ceux qui sont inaptes au conditionnement et, d'autre part, assurer l'homogénéité des réserves protéiques labiles du foie.

C)- DISPOSITIF ET CONDUITE EXPERIMENTALE -

Les expériences se sont déroulées d'après le schéma classique (HARRISON et LONG, 1945; CAMPBELL et KOSTERLITZ, 1948 ; HENRY et coll., 1953) ayant comme principe la comparaison du degré de réplétion protéique du foie d'animaux réalimentés avec des régimes contenant des protéines de valeur biologique différente, les animaux ayant subi auparavant un jeûne total entraînant la mobilisation des protéines labiles du foie.

Pour ce faire, à la fin de la "préperiode " les animaux sont divisés en 8 lots de 8 rats chacun selon le dispositif expérimental suivant :

- Lot I - Témoins sacrifiés au départ;
- Lot II - Témoins de contrôle sacrifiés après 72 heures de jeûne;
- Lots III-VIII - Lots expérimentaux.

Les animaux expérimentaux après une période de jeûne de 72 heures, sont réalimentés pendant 4 jours soit en alimentation mixte (lots III, IV et V) soit en alimentation séparée (lots VI, VII et VIII),

l'apport azoté étant respectivement la caséine lactique, le tourteau de soja cuit et le tourteau d'arachide.

Au début et en fin de chaque période expérimentale (mise en expérience, jeûne et réalimentation) les animaux sont pesés. On note quotidiennement la consommation de nourriture.

A la fin de chaque phase expérimentale les animaux constituant chaque lot sont anesthésiés au Pentothal (0,7mg/100g poids corporel) puis exsanguinés par ponction cardiaque. On prélève les foies qui sont pesés et conservés à -80°C. Sur ceux-ci on procède dans un premier temps à la détermination de l'eau par lyophilisation jusqu'à poids constant. Ensuite chacun des foies est broyé et homogénéisé. De cet homogénat on prend des parties aliquotes et sur celles-ci on détermine, d'une part, le contenu en azote par la méthode KJELDHAL et, d'autre part, la teneur en lipides par extraction à l'éther éthylique pendant 8 heures dans un appareil KUMAGAWA.

On peut estimer le glycogène hépatique par différence. Ce procédé utilisé par d'autres auteurs (HARRISON et LONG, 1945; CAMPBELL et KOSTERLITZ, 1948) exige la connaissance de la composition en constituants principaux hépatiques (eau, protéines (Nx6,25) et lipides) après 72 heures de jeûne. Comme le foie des animaux soumis à un jeûne prolongé est pratiquement dépourvu de glycogène on peut considérer que la différence entre la somme des constituants principaux (98 p.100 et 100), représente les sels minéraux, les phospholipides et autres substances organiques non déterminées. En appliquant la formule :

$$\text{Glycogène} = 0,980 \times \text{Poids foie} - (\text{eau} + (\text{Nx6,25}) + \text{lipides})$$

on peut estimer la teneur en glycogène du foie de tous les animaux.

Le traitement statistique des résultats (écart type de la moyenne ($\bar{Sx}$) analyse de variance et test Keuls) a été effectué d'après SNEDECOR(1962).

II - RESULTATS ET DISCUSSION -

=====

L'ensemble des résultats concernant les variations du poids corporel et celles du poids et de la composition du foie après réalimentation figurent respectivement dans les TABLEAUX n° II et n° III.

- TABLEAU n° II -

Influence de la modalité de distribution de la nourriture et de la nature des protéines sur la réplétion du poids corporel des rats après un jeûne de 72 heures

Les pertes du poids corporel après un jeûne de 72 heures étant homogènes, les valeurs du gain de poids après 4 jours de réalimentation peuvent être considérées comme représentatives et donc comparables. La reprise de poids dépend de la valeur biologique des protéines mises en oeuvre. Cependant, en alimentation mixte l'écart entre les lots nourris avec la caséine et le tourteau de soja n'est pas significatif, alors qu'en alimentation séparée les différences entre les trois lots sont significatives ($P < 0,05$) (TABLEAU n° I). D'autre part, il faut souligner que pour chacune des protéines testées, les gains de poids sont de loin plus élevés en alimentation séparée qu'en alimentation mixte ($P < 0,05$). Bien plus, en alimentation séparée, la reprise de poids des animaux nourris avec le soja est plus importante que celle des rats ayant ingéré le régime mixte à base de caséine ($P < 0,05$) et le gain de poids des animaux qui ont consommé l'arachide est semblable à celui des rats nourris avec un régime mixte à base de soja.

- TABLEAU II -

Influence de la modalité de distribution de la nourriture et de la nature des protéines sur la réplétion du poids corporel des rats après un jeûne de 72 heures.

	Nombre d'animaux	Poids initial (g)	Poids après 72h. de jeûne (g)	Gain de poids après 4 jours de réalimenta- tion; g.	Azote ingéré (mg)	Calories ingérées (jour)
I. Témoin de référence	8	185,0 + 2,76	-	-	-	-
II. Témoin de contrôle	8	185,0 + 2,65	158,1 + 2,85	-	-	-
<u>ALIMENTATION MIXTE</u>						
III. Caséine	8	185,3 + 2,61	157,8 + 2,14	14,8 +1,06	180	45,7
IV. Soja	8	184,9 + 2,17	158,4 + 2,19	13,0 +0,70	180	45,7
V. Arachide ...	8	185,0 + 1,45	155,8 + 1,77	6,8 +0,46	180	45,7
<u>ALIMENTATION SEPARÉE</u>						
VI. Caséine.....	8	185,3 + 2,52	157,0 + 2,90	22,4 +1,43	180	63,3 +1,17
VII. Soja	8	184,9 + 2,29	157,8 + 2,78	19,0 +0,76	130	58,9 +1,50
VIII. Arachide ...	8	185,0 + 1,31	155,9 + 2,03	11,9 +0,88	180	56,3 +1,99

Ces faits indiquent que pour une même quantité et une même qualité de protéines ingérées, la réplétion du poids corporel est meilleure en alimentation séparée. Or, on retrouve

avec ce mode de distribution de la nourriture le phénomène d'ajustement spontané "calorico-azoté", puisque pour la même quantité d'azote ingéré, la consommation quotidienne d'énergie est proportionnelle à la qualité de l'apport protéique. Cependant les différences ne sont statistiquement significatives qu'entre le lot "caséine" et les deux autres lots "soja" et "arachide" ($P < 0,05$).

Ces résultats n'ont rien pour surprendre puisque, dans tous les cas, la consommation calorique des animaux nourris en alimentation séparée est supérieure à celle des rats placés aux régimes mixtes, l'augmentation étant en moyenne de 38, 29 et 23 p.100 respectivement pour les lots recevant la caséine, le soja et l'arachide.

Certains de ces aspects se retrouvent lorsqu'on examine les résultats concernant le poids et la composition du foie. Ceux-ci sont exprimés soit en valeur absolue ou en teneur pour cent, soit par rapport au poids initial des rats de chaque lot. L'ensemble des données est rapporté dans le TABLEAU n° III.

- TABLEAU n° III -

Influence de la modalité de distribution de la nourriture et de la nature des protéines sur la réplétion du foie. Les résultats qui figurent dans la deuxième rangée sont exprimés en g par 100 grammes de poids corporel initial

Les observations concernant le poids du foie après réalimentation sont les mêmes que celles concernant le gain de poids corporel. On peut noter que le poids du foie est identique chez les animaux réalimentés à l'aide du régime mixte à base d'arachide et chez les rats sacrifiés après 72 heures de jeûne. En outre, par rapport au lot témoin de référence (lot I) et en dehors des rats nourris en alimentation séparée avec la caséine

Influence de la modalité de distribution de la nourriture et de la nature des protéines sur la réplétion du foie. Les résultats de la deuxième rangée sont exprimés par 100 grammes de poids corporel initial.

Lots	Poids du foie g	Eau mg / g	Protéines mg / g	Lipides * mg / g	Glycogène mg / g
I Témoin de référence	6.31 $\pm$ 0.20	709 $\pm$ 1.20	163 $\pm$ 2.90	43 $\pm$ 1.51	66 $\pm$ 4.02
	3.41 $\pm$ 0.08	-	554 $\pm$ 10.08	146 $\pm$ 13.21	227 $\pm$ 20.36
I Témoin de contrôle	4.39 $\pm$ 0.16	714 $\pm$ 5.12	200 $\pm$ 4.42	66 $\pm$ 4.15	o
	2.37 $\pm$ 0.07	-	474 $\pm$ 11.15	156 $\pm$ 15.15	o
ALIMENTATION MIXTE					
II Caséine	5.37 $\pm$ 0.14	719 $\pm$ 4.90	197 $\pm$ 3.72	43 $\pm$ 1.32	22 $\pm$ 1.92
	2.90 $\pm$ 0.06	-	570 $\pm$ 20.12	124 $\pm$ 10.24	63 $\pm$ 7.24
V Soja	4.79 $\pm$ 0.12	718 $\pm$ 1.75	202 $\pm$ 2.91	46 $\pm$ 0.63	14 $\pm$ 2.52
	2.59 $\pm$ 0.05	-	524 $\pm$ 11.22	118 $\pm$ 9.15	36 $\pm$ 8.20
V Arachide	4.50 $\pm$ 0.12	717 $\pm$ 1.83	205 $\pm$ 1.53	46 $\pm$ 0.51	13 $\pm$ 0.91
	2.43 $\pm$ 0.06	-	497 $\pm$ 9.33	112 $\pm$ 3.46	31 $\pm$ 2.88
ALIMENTATION SEPARÉE					
VI Caséine	6.12 $\pm$ 0.21	709 $\pm$ 2.60	172 $\pm$ 5.42	59 $\pm$ 1.52	38 $\pm$ 4.30
	3.30 $\pm$ 0.08	-	570 $\pm$ 13.15	195 $\pm$ 10.15	132 $\pm$ 14.15
VII Soja	5.56 $\pm$ 0.11	720 $\pm$ 1.81	168 $\pm$ 2.52	46 $\pm$ 1.60	46 $\pm$ 2.51
	3.00 $\pm$ 0.04	-	506 $\pm$ 10.12	137 $\pm$ 9.02	138 $\pm$ 9.28
VII Arachide	5.25 $\pm$ 0.16	713 $\pm$ 3.02	172 $\pm$ 2.96	47 $\pm$ 2.93	47 $\pm$ 1.63
	2.93 $\pm$ 0.03	-	570 $\pm$ 14.15	137 $\pm$ 10.05	137 $\pm$ 9.73

*)- Lipides extractibles à l'éther éthylique.

(lot VI) aucun des autres lots, et cela indépendamment des modalités d'administration de la nourriture, n'arrive pas à restaurer pleinement le poids de leur foie.

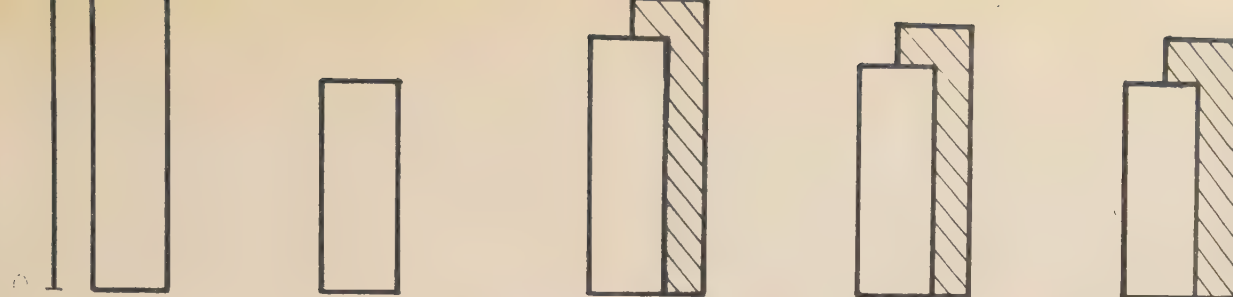
La composition des foies présente quelques aspects particuliers. Ainsi si la teneur en eau est semblable pour tous les animaux, les teneurs en protéines et en glycogène les divisent en deux groupes bien distincts :

- d'une part, le lot témoin de référence (lot I) et les animaux réalimentés en alimentation séparée ;
- d'autre part, le lot sacrifié après le jeûne (lot II) et ceux réalimentés en alimentation mixte.

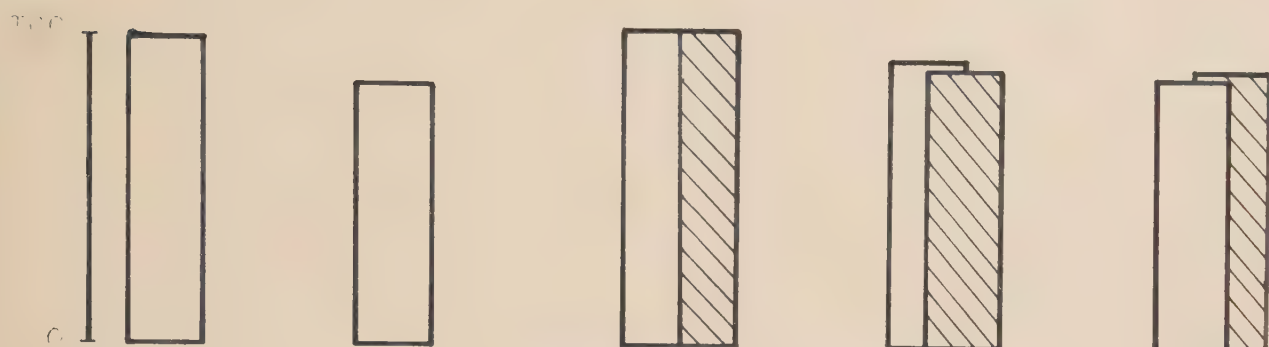
Tous les foies des animaux du premier groupe ont une concentration plus faible en protéines ($P < 0,05$) et un contenu plus élevé en glycogène ($P < 0,05$), le lot témoin de référence (lot I) présentant la concentration la plus importante en glycogène ($P < 0,05$).

Cette division ne s'applique plus si on se réfère à la teneur en lipides du foie. Dans ce cas, la concentration est plus importante chez les animaux sacrifiés après le jeûne ($P < 0,05$). Le lot nourri en alimentation séparée avec la caséine accuse lui aussi une teneur en lipides élevée (toutefois moins importante que pour le lot précédent $P < 0,05$). Par contre, tous les autres lots présentent des concentrations semblables. Ces faits indiquent une certaine insuffisance énergétique chez les animaux réalimentés avec les régimes mixtes.

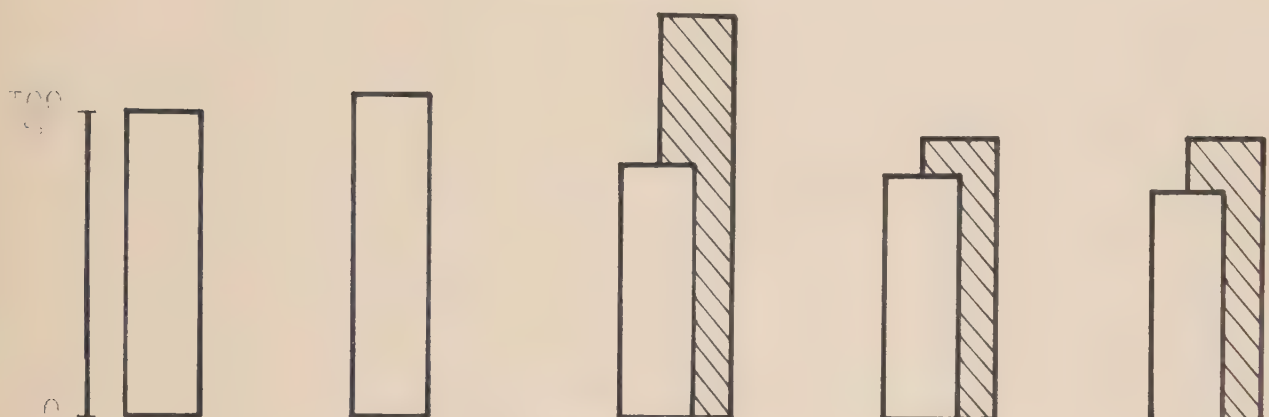
Ces observations se trouvent partiellement confirmées quand on examine la composition du foie par rapport au poids initial corporel des animaux (TABLEAU n° II, deuxième rangée) ou bien lorsqu'on compare ces valeurs à celles du témoin de référence (lot I) doté du coefficient 100 (GRAPHIQUE n° 1).



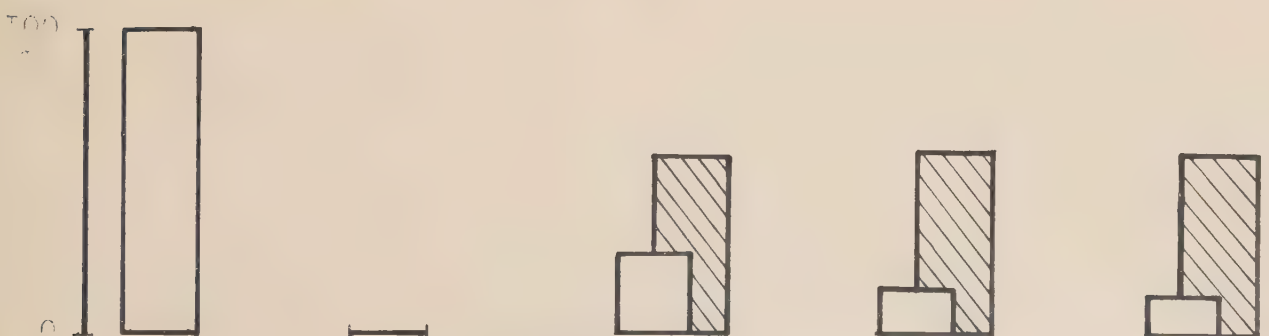
Poids du foie



Protéines



Lipides



Glycogène

Variation du poids du foie et de son contenu en protéines, lipides et glycogène par rapport au poids corporel initial. Lot témoin de référence (lot I) = 100. Les colonnes hachurées représentent les lots nourris en alimentation séparée.

Il apparait nettement que la modalité d'administration de la nourriture ne joue pas sur la réplétion des protéines hépatiques ; seule la qualité des protéines compte, puisque dans les deux conditions expérimentales, à un apport azoté quantitativement et qualitativement égal, on retrouve la même quantité de protéines hépatiques. Ces résultats indiquent que le surplus de calories ingérées par les animaux en alimentation séparée, du fait de l'ajustement "calorico-azoté", n'influence pas la réplétion des protéines hépatiques. Ces observations sont en accord avec celles de KOSTERLITZ et CAMPBELL (1945b) et CAMPBELL et KOSTERLITZ (1948) qui ont remarqué que le niveau calorique minimum nécessaire pour assurer la restauration protéique du foie est de 24 à 25 Cal/100g de poids corporel. Or, en moyenne dans notre expérience, les animaux nourris en alimentation mixte consommaient par jour entre 24 à 25 Cal/100g de poids corporel. Par ailleurs, ces résultats confirment les données de CLARK et coll. (1960) et MUNRO et coll. (1961), selon lesquels l'utilisation des acides aminés pour la synthèse des protéines du foie peut se réaliser à un bas niveau énergétique.

Par contre, tout porte à croire que la formation de réserves énergétiques au niveau du foie dépend des modalités de distribution de la nourriture. Cet aspect, surtout évident pour le glycogène, se retrouve également pour les lipides. Chez les animaux nourris en alimentation mixte la quantité de lipides du foie par 100 g de poids initial est plus faible que chez les rats nourris en alimentation séparée ($P < 0,05$), mais les différences concernant le glycogène sont de loin plus importantes (TABLEAU n° III et GRAPHIQUE n° 1). Or MUNRO (1964) a montré que les réserves d'énergie accumulées dans le foie sont dissipées par l'anabolisme protéique qui succède à l'absorption des amino-acides. L'action principale des nutriments énergétiques serait donc associée à la réutilisation aux fins de la protéinogenèse des acides

aminés circulants dans le sang pendant la période postabsorptive. Le surplus de matériel énergétique et surtout de glucides ingérés par les animaux en alimentation séparée aurait ainsi un effet d'épargne sur la dépense azotée. Cet effet, que MUNRO (1964) attribue à l'intervention de l'insuline qui contrôle la captation des acides aminés plasmatiques par le muscle, se traduit par le fait que l'azote retenu se fixe dans le muscle et non dans le foie ou les autres viscères. Nos résultats reflètent exactement ce phénomène, puisque d'une part, la réplétion protéique du foie n'est pas influencée par le mode de distribution de la nourriture, tandis que le gain de poids corporel de tous les animaux est plus important en alimentation séparée qu'en alimentation mixte.

On pourrait expliquer ce gain pondéral plus important par une éventuelle augmentation de la lipogenèse tissulaire due au surplus d'ingestion de nutriments énergétiques. Une telle hypothèse semble peu plausible, puisque PERETIANU et coll. (1963) et PERETIANU et ABRAHAM (1963b) ont montré que les animaux nourris en alimentation séparée gardent une composition corporelle constante.

III - CONCLUSION - =====

En conclusion, la modalité de la distribution de nourriture n'influence pas la réplétion des protéines hépatiques des animaux soumis au préalable à un jeûne prolongé. Le niveau de réplétion protéique hépatique, pour une ingestion minimum de 24 à 25 Cal/100g de poids corporel et pour un apport azoté quantitativement contrôlé, est uniquement fonction de la qualité de ce dernier. De ce fait, la méthode d'appréciation de la valeur nutritionnelle des protéines basée sur cette technique, nous semble parfaitement valable.

Cependant la modalité de la distribution de nourriture agit sur la formation de glycogène hépatique. En alimentation séparée, le phénomène spontané d'ajustement "calorico-azoté" favorise l'édification des réserves de glycogène hépatique utilisables pour les processus de la protéinogenèse tissulaire. De même que pour les épreuves de croissance et la mesure du C.E.P.

L'utilisation de l'alimentation séparée en remplacement des régimes mixtes, se justifie pleinement dans les techniques de déplétion-réplétion utilisées pour tester la valeur nutritionnelle des protides alimentaires.

*

* *

*

- D E U X I E M E P A R T I E -

INFLUENCE DE L'EQUILIBRE DES ACIDES AMINES DE LA RATION SUR LA REPLETION DES CONSTITUANTS HEPATIQUES

I - MATERIEL ET METHODES -

- A)- Modalités de distribution de la nourriture
et composition des régimes ;
- B)- Animaux d'expérience ;
- C)- Dispositif et conduite expérimentale;
- D)- Techniques;

II - RESULTATS ET DISCUSSION -

- A)- Cas de la lysine
 - a)- Poids corporel et ingérés
 - b)- Poids et composition du foie
- B)- Cas de la méthionine
 - a)- Poids corporel et ingérés
 - b)- Poids et composition du foie

III - CONCLUSION -

INFLUENCE DE L'EQUILIBRE DES ACIDES AMINES DE LA RATION SUR LA REPLETION DES CONSTITUANTS HEPATIQUES

L'expérience précédente ayant été conduite avec des protéines naturelles, il était intéressant de la poursuivre en modifiant la valeur nutritionnelle des protéines en remplaçant une partie par un mélange d'acides aminés purs.

La conception actuelle de la couverture du besoin azoté est la suivante :

- l'absence ou la déficience d'un acide aminé essentiel crée un déséquilibre par défaut ; cet acide aminé joue le rôle de facteur limitant pour l'utilisation des autres acides aminés à des fins anaboliques ;

- la correction du déficit ou de l'absence à l'aide d'acides aminés purs permet de réaliser l'équilibre de l'apport protéique . Cette pratique est appelée "supplémentation" et la dose d'acide aminé utilisée est dite "supplétive " ;

- une surcharge d'acide aminé essentiel qui excède largement le besoin provoque un déséquilibre par excès (JACQUOT, 1952) .

Or, si des expériences relativement récentes (MUNRO et CLARK 1959 ; WUNNER et coll. 1966 ; MUNRO 1966 ; SIDRANSKY et coll. 1968) ont étudié l'influence du déséquilibre par défaut d'un acide aminé essentiel sur la réplétion des constituants hépatiques, celles concernant le déséquilibre par excès manquent à notre connaissance .

L'objet de notre expérience est de :

- comparer les effets sur la réplétion des constituants hépatiques du rat, d'un apport azoté constitué de protéines et d'un mélange d'acides aminés purs, dont la variation du contenu en lysine ou en méthionine permet de réaliser soit un déséquilibre par défaut soit un déséquilibre par excès ;

- nous rendre compte si les résultats obtenus permettent d'établir les besoins spécifiques du rat en ce qui concerne les deux acides aminés essentiels étudiés .

I - MATERIEL ET METHODES -

=====

A)- MODALITES DE DISTRIBUTION DE LA NOURRITURE ET COMPOSITION DES REGIMES -

Le phénomène d'ajustement "calorico-azoté" favorisant la réplétion des constituants hépatiques, nous avons utilisé l'alimentation séparée, dont la technique a été décrite en détail au premier chapitre.

Comme précédemment, le repas azoté fournissait quotidiennement à l'animal 180 mg d'azote. Une moitié de cet apport provenait d'une protéine naturelle, en occurrence soit la caséine lactique, soit les protéines du tourteau de soja; l'autre moitié était constituée d'un mélange d'acides aminés essentiels et non essentiels qui correspondait à la composition en acides aminés de la source protéique de base (TABLEAU n° IV).

Composition en Acides Aminés de la Caséine lactique et du Tourteau de Soja cuit.
(d'après des dosages effectués au Technicon).

	CASEINE LACTIQUE		TOURTEAU DE SOJA	
	g % de Caséine	g/16g N ^x	g % de Tourteau	g/16g N ^(x)
<u>Acides Aminés Indispensables</u> (xx)				
Valine	5,47	6,91	2,20	4,91
Thréonine	3,445	4,35	1,81	4,03
Leucine	8,13	10,27	3,55	7,91
Isoleucine	4,25	5,37	2,21	4,93
Méthionine	2,41	3,04	0,61	1,35
Phénylalanine	4,27	5,39	2,30	5,12
Tryptophane (xxx)	0,95	1,20	0,45	1,00
Lysine	6,39	8,07	2,96	6,59
Histidine	2,38	3,01	1,20	2,67
Arginine	3,02	3,82	3,66	8,15
<u>Acides Aminés non Indispensables</u>				
Cystine (xxxx)	0,22	0,28	0,46	1,02
Glycine	1,56	1,97	1,97	4,39
Ac. Glutamique	19,018	24,03	8,36	18,62
Ac. Aspartique	6,265	7,92	5,30	11,81
Sérine	4,485	5,67	2,30	5,13
Proline	7,705	9,74	2,22	4,96
Alanine	2,60	3,28	1,94	4,32
Tyrosine	4,67	5,90	1,66	3,69

- (x): Résultat rapporté à 100g de protéines de Caséine ou de Tourteau de Soja (Coefficient 6,25)
 (xx): Il s'agit des Acides Aminés Indispensables pour le Rat ROSE (1938)
 (xxx): La teneur en Tryptophane est donnée d'après J. BLOCK and W. WEISS: A.A. Handbook (1956)
 (xxxx): La cystine n'est pas un Acide Aminé Indispensable pour le Rat. Mais elle constitue avec la méthionine la totalité des Acides Aminés soufrés.

L'emploi d'un support protéique naturel a été rendu nécessaire par le manque d'appétence observé lors de l'utilisation exclusive de mélanges d'acides aminés purs lors d'expériences préliminaires. Pour des raisons semblables on a ajouté au repas protéique 10 p.100 de sucre. Dans le mélange des acides aminés, l'ensemble des acides aminés non essentiels a été remplacé par la glycine et l'acide glutamique en parties égales.

Selon le déséquilibre de la protéine étudiée, nous avons employé deux types de repas azotés : avec comme variable, soit la lysine (caséine), soit la méthionine (soja).

Pour maintenir constant l'apport quantitatif d'azote (180 mg N) on a compensé les variations des quantités de lysine ou de méthionine à l'aide d'acide glutamique et de glycine associés en égale partie.

La composition de la ration protéoprive (énergétique) est celle employée dans les expériences précédentes (TABLEAU n° I)

B)- ANIMAUX D'EXPERIENCE -

Les essais ont été poursuivis sur des rats mâles Wistar CF d'âge et de poids semblables (8 semaines et 200g). Dès leur arrivée, les animaux ont été divisés en deux groupes et ont été soumis à une "préperiode " expérimentale de trois semaines, pendant laquelle ils ont été nourris en alimentation séparée. Au cours de celle-ci, un groupe a reçu un repas protéique contenant de la caséine et l'autre un repas protéique contenant du tourteau de soja.

C)- DISPOSITIF ET CONDUITE EXPERIMENTALE -

Les expériences se sont déroulées d'après le schéma décrit dans le chapitre précédent. A la fin de la "préperiode",

chaque groupe d'animaux a été divisé en plusieurs lots de 7 à 12 rats chacun selon le dispositif expérimental suivant :

- Lot I - Témoins sacrifiés au départ ;
- Lot II - Témoins de contrôle sacrifiés après 72 heures de jeûne;
- Lot III et suivants , Lots expérimentaux.

Les animaux des lots expérimentaux, après une période de jeûne de 72 heures, reçoivent pendant 4 jours soit les repas azotés à base de caséine, soit les repas azotés à base de tourteau de soja. En outre, dans chaque groupe, un des lots expérimentaux (Lot III) ingère dans la période de réplétion un repas azoté constitué uniquement soit de caséine lactique soit de tourteau de soja. Tous ces animaux ont libre accès pendant 23 heures à la ration protéoprive.

Les compositions des repas azotés, ainsi que les dispositifs expérimentaux utilisés dans la période de réplétion se trouvent détaillés dans les TABLEAUX n° V et n° VI.

- TABLEAU n° V -

Composition du repas protéique à base de caséine et du mélange d'acides aminés (g p.100)

- TABLEAU n° VI -

Composition du repas protéique à base de soja et du mélange d'acides aminés (g p.100)

Au début et en fin de chaque période expérimentale (mise en expérience, jeûne et réalimentation) les animaux ont été pesés et on a noté quotidiennement la consommation de nourriture.

D)- TECHNIQUES -

A la fin de chaque phase expérimentale les animaux constituant chaque lot sont anesthésiés au Pentothal (0,7 mg/100g poids corporel) et on recueille le sang sous héparine

- TABLEAU V -

Composition du repas protéique à base de caséine et du mélange d'Acides Aminés g.pour100.

INGREDIENTS	Repas de base (III)	50 p.100 Lysine (IV)	75 p.100 Lysine (V)	100 p.100 Lysine (VI)	125 p.100 Lysine (VII)	150 p.100 Lysine (VII)
Caséine *	90,0	45,6	46,0	46,3	46,8	47,2
Mélange d'Acides Aminés Essentiels ** (sauf Lysine) + Serine	-	17,8	17,9	18,1	18,2	18,4
L-Lysine ***	-	-	1,5	3,0	4,5	6,0
Mélange d'Acides Aminés non Essentiels **** (Glycine + acide glu- tamique)	-	26,5	24,5	22,5	20,4	18,3
Sucre	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
Teneur en Azote du Repas	11,40	11,53	11,68	11,76	11,84	12,0
Poids de l'ingéré protéique g/jour	1,58	1,56	1,54	1,53	1,52	1,50
Azote Ingéré mg /jour	180	180	180	180	180	180
Lysine Ingérée mg /jour	90,8	45,4	68,1	90,8	113,5	136,2

* Teneur en protéines 79,13g p.100g de caséine (N x 6,25)

** Proportion correspondant à la teneur en Acides Aminés Essentiels de la caséine (Technicon)

*** Les quantités de L-Lysine ajoutées au repas protéique sont exprimées en pourcentage de l'ingéré protéique quotidien et ont été établies en fonction de la teneur en cet acide aminé de la caséine: 6,39g p.100 (Technicon). Elles correspondent à une variation de 50 à 150 p.100 de l'apport en lysine du repas de base, les différences en plus ou en moins ont été effectuées par substitution par des acides aminés non essentiels.

**** Les deux acides aminés non essentiels ont été ajoutés dans le repas protéique pour moitié chaque; leur quantité totale correspond à l'ensemble des acides aminés non essentiels contenus dans la caséine (Technicon).

Composition du repas protéique à base de Soja et du mélange d'Acides Aminés pour 100

INGREDIENTS	Repas de Base III	50p.100 Méthionine IV	75p.100 Méthionine V	100p.100 Méthionine VI	125p.100 Méthionine VII	150p.100 Méthionine VIII	200p.100 Méthionine IX	300p.100 Méthionine X	400p.100 Méthionine XI	500p.100 Méthionine XII
Soja *	90	60,0	59,9	59,8	59,7	59,7	59,3	59,0	58,8	58,6
Mélange ** d'Acides Aminés Essentiels (Sauf Méthionine et Cystine) + Sérine	-	13,6	13,6	13,6	13,6	13,6	14,4	14,3	14,3	14,2
Méthionine ***	-	-	0,32	0,64	0,97	1,29	2,05	3,40	4,7	6,1
**** Mélange d'Acides Aminés non Essentiels (Glycine et Acide Glutarique	-	16,4	16,2	15,9	15,7	15,4	14,3	13,3	12,2	11,2
Sucre	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
Teneur en Azote du Repas	6,46	8,61	8,61	8,61	8,57	8,57	9,05	9,05	9,00	8,96
Poids de l'ingéré protéique g/jour	2,78	2,09	2,09	2,09	2,10	2,10	1,99	1,99	2,00	2,01
Azote Ingréé mg/ jour	180	180	180	180	180	180	180	180	180	180
Méthionine Ingréé mg/ jour	27,0	13,5	20,3	27,0	33,8	40,6	54,1	81,2	108,2	135,3

* Teneur en Protéines : 44,87g pour 100g de Soja (N x 6,25)

** Proportion correspondant à la Teneur en Acides Aminés Essentiels du Soja (Technicon)

*** Les quantités de Méthionine ajoutées au repas protéique sont exprimées en pourcentage de l'ingéré protéique quotidien et ont été établies en fonction de la teneur en méthionine + Cystine ou Soja : 1,07g p.100 (Technicon). Elles correspondent à une variation de 50% à 500% de l'apport en méthionine + Cystine du repas de base. Les différences en plus ou en moins ont été effectuées par substitution avec des Acides Aminés non Essentiels.

**** Les deux Acides Aminés non Essentiels ont été ajoutés dans le repas protéique pour moitié chacun; leur quantité totale correspond à l'ensemble des Acides Aminés non Essentiels contenus dans le Soja (Technicon).

par ponction cardiaque jusqu'à l'exsanguination. Par la suite on prélève le foie, et une portion de muscle (cuisse gauche). Ces prélèvements sont immédiatement pesés et congelés par l'azote liquide puis sont conservés à -80°C en vue d'examens biochimiques.

Dans les foies on procède dans un premier temps au dosage des acides nucléiques et du glycogène. Ensuite on détermine l'eau par lyophilisation jusqu'à poids constant. Puis chaque foie est broyé et homogénéisé. De cet homogénat on prend des parties aliquotes et sur celles-ci on dose, d'une part, le contenu en azote total (micro-Kjeldhal) et, d'autre part, la teneur en lipides après extraction à l'éther éthylique.

Le dosage des acides nucléiques a été effectué après traitement par l'acide trichloracétique (SCHNEIDER, 1945) en utilisant les réactions colorées caractéristiques de leurs pentoses (SCHNEIDER, 1957), avec les modifications proposées par BURTON (1956) pour la détermination du désoxyribose (ADN) et de DRURY (1948) pour le ribose (ARN).

Le glycogène a été extrait à chaud par la potasse, puis hydrolysé à l'aide d'acide chlorhydrique. Le glucose ainsi libéré a été dosé selon la méthode enzymatique de HUGGETT et NIXON (1957).

Le traitement statistique des résultats (écart type de la moyenne (S_x), analyse de variance et Test KEULS) ont été effectués d'après SNEDECOR.

II - RESULTATS ET DISCUSSION -

=====

Pour faciliter leur interprétation, les résultats sont présentés séparément selon qu'on étudie l'influence de la lysine ou de la méthionine sur la réplétion des constituants hépatiques.

A)- CAS DE LA LYSINE -

Pour l'étude du déséquilibre par défaut ou par excès de lysine la source protéique de base utilisée a été la caséine lactique. Le repas "type" (50 p.100 caséine + 50 p.100 mélange d'acides aminés $\Leftrightarrow$ 90 mg de lysine $\Leftrightarrow$ 180 mg d'azote) étant encadré de repas contenant moins ou plus de lysine, les uns présentant un déséquilibre par défaut et les autres, un déséquilibre par excès. La dose quotidienne de lysine ingérée par animal variant ainsi de 45 à 136 mg (TABLEAU n° V).

a)- Poids corporel et ingérés -

Les résultats concernant les variations du poids corporel et celles des ingérés après réalimentation figurent dans le TABLEAU n° VII.

- TABLEAU n° VII -

Poids corporel et consommation de nourriture en fonction de la quantité de lysine ingérée

Les pertes du poids corporel après un jeûne de 72 heures étant homogènes, les gains de poids des différents lots après la période de réplétion doivent être considérés comme représentatifs et sont donc comparables. La reprise de poids dépend de l'apport alimentaire en lysine. Les gains pondéraux les plus importants sont ceux des animaux nourris avec les deux repas azotés "équilibrés" en lysine et constitués soit exclusivement par la "caséine" (lot III), soit par le mélange "caséine + acides aminés" correspondant (lot VI). Le déséquilibre par défaut ou par excès de lysine exerce une action semblable : les gains de poids après réalimentation sont plus réduits et cela d'autant plus que l'insuffisance ou l'excès de l'acide aminé est plus important. En aucun cas la restauration du poids vif n'est complète. Si à la fin de

- TABLEAU VII -

Poids corporel et consommation de nourriture en fonction de la quantité de lysine ingérée

Lots	Nombre d'animaux	Poids initial (g)	Perte de poids après jeûne *	Poids final après réalimentation (g)	Gain de poids après réalimentation **	Ingrédients (g/jour) ***
I- <u>TÉMOIN</u> Lysine: 90,8 mg/j	8	198,5 ± 2,46	-	-	-	-
II- <u>DEPLETION</u> : 72 heures	8	198,0 ± 2,09	-13,2 ± 0,20	-	-	-
III- <u>REPLETION</u> : 96 heures Caséine: 180 mg N/j Lysine: 90,8 mg/j	7	199,6 ± 1,32	-14,2 ± 0,18	192,1 ± 0,35	+12,3 ± 0,37	15,5 ± 0,17
IV- Lysine: 45,4 mg/j	9	199,6 ± 1,56	-13,6 ± 0,43	186,1 ± 1,49	+8,7 ± 0,53	12,8 ± 0,31
V- Lysine: 68,1 mg/j	7	197,6 ± 1,98	-13,5 ± 0,39	188,3 ± 1,58	+10,2 ± 0,52	13,4 ± 0,32
VI- Lysine: 90,8 mg/j	10	199,3 ± 1,08	-13,3 ± 0,55	192,7 ± 1,71	+11,6 ± 0,36	14,9 ± 0,30
VII- Lysine: 113,5 mg/j	9	199,7 ± 1,62	-13,2 ± 0,46	189,6 ± 0,79	+9,4 ± 0,45	13,9 ± 0,52
VIII- Lysine: 136,2 mg/j	11	199,4 ± 1,09	-13,0 ± 0,36	186,6 ± 1,09	+7,6 ± 0,56	13,1 ± 0,28

* Par rapport à 100g de poids initial

** Par rapport à 100g de poids après jeûne

*** Ingré ingéré protéoprive en g par jour

la période de réplétion on tient compte du déficit pondéral par rapport au poids initial, les lots expérimentaux se groupent par "paire". On obtient alors en ordre décroissant le classement suivant : lots IV et VIII > lots V et VII > lots III et VI, les écarts entre chaque "paire" étant significatifs ($P < 0,05$).

Le fait qu'un apport équilibré de lysine (lots III et VI) ne permet pas la restauration du poids corporel initial est imputable à l'insuffisance quantitative de l'apport azoté (180mg N) fourni quotidiennement aux animaux. Cela explique qu'aux animaux une légère surcharge de lysine (lot VII) suffit à retarder la prise de poids. En outre il faut signaler que la réplétion du poids corporel du lot VIII reste très importante et cela malgré l'ingestion d'une surcharge de lysine qui excède de 50 p.100 les besoins de l'animal. Cette constatation confirme les observations de SAUBERLICH (1961) effectuées sur le rat en croissance. Selon cet auteur la dépression de la croissance produite par l'ingestion d'un excès de lysine est moindre si elle est accompagnée d'une surconsommation d'autres acides aminés essentiels.

Les variations des ingérés énergétiques vont de paire avec celles des gains de poids en fin de réplétion. Cependant les différences entre les lots expérimentaux sont moins nettes. Ainsi si les animaux qui ingèrent les repas azotés "équilibrés" en lysine (lots III et VI) ont une consommation calorique plus importante que les autres lots ($P < 0,05$), les écarts entre les autres lots ne sont pas significatifs. Néanmoins, il apparaît évident que la consommation d'un apport azoté déséquilibré, soit par défaut, soit par excès de lysine, entraîne une baisse de la consommation énergétique.

L'augmentation de l'ingestion de nutriments énergétiques lorsque l'apport azoté est équilibré en lysine trouve son explication dans les besoins d'énergie de la synthèse des protéi-

nes hépatiques et tissulaires. Plus difficile à interpréter est la diminution de la consommation calorique qui accompagne l'ingestion de l'excès en lysine. On admet actuellement qu'une des premières réponses de l'animal nourri avec un régime déséquilibré par excès d'un acide aminé est la diminution de l'ingestion alimentaire bien que cet effet soit plus tardif et moins important s'il s'agit de surcharges de lysine (RERAT et coll. 1956; FISHER et SHAPIRO 1961; FISHER et coll. 1960; SAUBERLICH 1961). De même, placé en "libre choix", un animal qui doit choisir entre un repas protéique contenant en excès un seul acide aminé et un régime protéoprive, consomme davantage ce dernier (HARPER, 1964; HARPER et ROGERS, 1965). Mais, à notre connaissance on n'a jamais étudié le déséquilibre par excès de lysine à l'aide d'un dispositif expérimental de type "libre choix".

D'après nos observations on voit qu'il s'agit d'une diminution de l'ingestion calorique puisque la consommation du repas azoté fournissant l'excès de lysine a été effectuée intégralement. On a bien enregistré quelques refus pour les repas azotés, mais ils étaient répartis en même proportion pour tous les lots expérimentaux.

L'analyse des constituants hépatiques porte à penser que la réduction de la consommation calorique est liée à une baisse des besoins énergétiques de l'organisme. Comme en témoigne la diminution de la synthèse de protéines hépatiques (TABLEAU n° VIII) et tissulaires (baisse de la réplétion du poids corporel).

b)- Poids et composition du foie -

Le TABLEAU n° VIII rend compte du poids des foies et de leur teneur en eau, protéines, acides nucléiques, glycogène et lipides.

Poids et composition du foie en fonction de la quantité de lysine de la ration

Lots	Poids du foie (g)	Composition du foie mg/g					
		Eau	Glycogène	Lipides *	Protéines	ADN	ARN
I - <u>TÉMOIN</u> Lysine: 90,8 mg/j	6,8 ± 0,11	709 ± 3,64	58 ± 5,02	36 ± 1,21	176 ± 2,52	2,71 ± 0,09	10,14 ± 0,26
II - <u>DEPLETION</u> : 72 heures	4,5 ± 0,09	691 ± 3,19	2 ± 0,83 **	48 ± 2,78	224 ± 2,25	4,11 ± 0,19	10,63 ± 0,10
III - <u>REPLETION</u> : 96 heures Caséine: 180 mg N/j Lysine: 90,8 mg/j	6,9 ± 0,25	708 ± 1,58	53 ± 1,94	36 ± 1,95	185 ± 2,83	2,77 ± 0,16	9,85 ± 0,35
IV - Lysine: 54,4 mg/j	6,9 ± 0,15	723 ± 2,38	43 ± 2,19	28 ± 1,82	166 ± 3,98	2,71 ± 0,11	8,08 ± 0,30
V - Lysine: 68,1 mg/j	6,8 ± 0,15	726 ± 7,46	48 ± 1,44	30 ± 2,15	170 ± 3,61	2,74 ± 0,18	8,27 ± 0,31
VI - Lysine: 90,8 mg/j	6,6 ± 0,21	708 ± 3,78	60 ± 7,59	36 ± 1,83	185 ± 3,88	2,86 ± 0,17	9,79 ± 0,29
VII - Lysine: 113,5 mg/j	6,7 ± 0,18	716 ± 1,49	50 ± 1,85	31 ± 0,68	179 ± 2,84	2,82 ± 0,15	9,16 ± 0,19
VIII - Lysine: 136,2 mg/j	6,4 ± 0,15	710 ± 3,30	45 ± 2,45	25 ± 2,01	180 ± 3,87	3,00 ± 0,16	9,08 ± 0,27

* Lipides extractibles à l'éther éthylique.

** Dans deux cas le glycogène était absent

Dans le lot de contrôle sacrifié après la période de jeûne, le poids du foie est inférieur à celui des lots expérimentaux et sa teneur en divers constituants hépatiques est plus élevée sauf l'eau et le glycogène ($P < 0,05$). D'autre part, la composition des foies varie d'un lot expérimental à l'autre.

L'interprétation de ces variations est difficile puisque le poids moyen des foies varie lui aussi dans les différents lots. Pour pouvoir mieux en juger, nous avons calculé le contenu hépatique total des différents constituants étudiés et nous l'avons exprimé par 100 g de poids corporel initial des animaux (TABLEAU n° IX).

- TABLEAU n° IX -

Variation des principaux constituants du foie exprimés par 100g de poids corporel initial des animaux et des rapports Protéines/ADN, ARN/ADN, Lipides/ADN et Glycogène/ADN

Ainsi exprimée, la composition du foie présente quelques aspects particuliers qui sont en grande mesure liés à la teneur en lysine de l'apport azoté. Sauf pour le contenu en ADN pour qui les différences ne sont pas significatives et qu'on peut considérer comme constant, les autres constituants hépatiques présentent des variations quantitatives qui sont jumelées. Par ordre croissant, les valeurs des contenus des foies en glycogène, lipides, protéines et ARN se répartissent en trois groupes :

- un premier groupe dont font partie les animaux qui reçoivent les apports azotés fournissant soit le moins (lot IV) , soit le plus, (lot VIII) de lysine ;
- un second groupe formé des lots V et VII qui consomment des repas azotés dont l'apport en lysine est "intermédiaire " tant du point de vue insuffisance qu'excès de lysine;
- un dernier groupe qui réunit le lot témoin de référence (lot I) et les lots nourris avec les repas azotés "équilibrés" en lysine (lots III et VI).

- TABLEAU IX -

Variations des principaux constituants du foie exprimés par 100 g de poids corporel initial des animaux et des rapports: Protéines/ADN, ARN/ADN, Lipides/ADN et Glycogène/ADN, en fonction de la quantité de lysine de la ration

Lots	Glycogène	Protéines	Lipides	ADN	ARN	<u>Protéines</u> ADN	<u>ARN</u> ADN	<u>Lipides</u> ADN	<u>Glycogène</u> ADN
I- <u>TEMOIN</u> Lysine: 90,8 mg/j	190 $\pm$ 18,64	590 $\pm$ 6,14	122 $\pm$ 5,63	9,09 $\pm$ 0,18	34,01 $\pm$ 0,85	65,0 $\pm$ 0,86	3,74 $\pm$ 0,11	13,4 $\pm$ 0,47	21,7 $\pm$ 1,79
II- <u>DEPLETION</u> : 72 h.	Traces	506 $\pm$ 9,35	108 $\pm$ 6,02	9,29 $\pm$ 0,12	24,09 $\pm$ 0,41	54,4 $\pm$ 0,60	2,59 $\pm$ 0,03	11,7 $\pm$ 0,65	-
III- <u>REPLETION</u> : 96 h. Caséine: 180 mg N/j Lysine: 90,8 mg/j	184 $\pm$ 11,91	640 $\pm$ 15,42	124 $\pm$ 7,17	9,49 $\pm$ 0,21	33,99 $\pm$ 0,95	67,5 $\pm$ 1,06	3,58 $\pm$ 0,08	13,1 $\pm$ 0,80	19,4 $\pm$ 1,06
IV- Lysine: 45,4 mg/j	149 $\pm$ 8,71	577 $\pm$ 7,70	97 $\pm$ 7,26	9,56 $\pm$ 0,25	28,04 $\pm$ 0,72	60,5 $\pm$ 1,21	2,93 $\pm$ 0,04	10,1 $\pm$ 0,73	15,8 $\pm$ 1,08
V- Lysine: 68,1 mg/j	163 $\pm$ 3,92	583 $\pm$ 8,37	103 $\pm$ 9,39	9,40 $\pm$ 0,16	28,33 $\pm$ 0,55	62,2 $\pm$ 0,79	3,02 $\pm$ 0,06	11,0 $\pm$ 0,92	17,4 $\pm$ 0,48
VI- Lysine: 90,8 mg/j	202 $\pm$ 21,75	604 $\pm$ 13,87	117 $\pm$ 6,90	9,33 $\pm$ 0,13	31,95 $\pm$ 0,47	64,8 $\pm$ 1,37	3,43 $\pm$ 0,01	12,5 $\pm$ 0,69	21,6 $\pm$ 3,30
VII- Lysine: 113,5 mg/j	167 $\pm$ 5,25	595 $\pm$ 7,12	102 $\pm$ 3,09	9,41 $\pm$ 0,19	30,59 $\pm$ 0,62	63,3 $\pm$ 1,11	3,28 $\pm$ 0,04	10,9 $\pm$ 0,40	17,7 $\pm$ 0,62
VIII- Lysine: 136,2 mg/j	144 $\pm$ 9,28	572 $\pm$ 11,61	80 $\pm$ 6,59	9,61 $\pm$ 0,27	29,02 $\pm$ 0,94	59,8 $\pm$ 1,04	3,01 $\pm$ 0,06	8,4 $\pm$ 0,68	15,1 $\pm$ 1,03

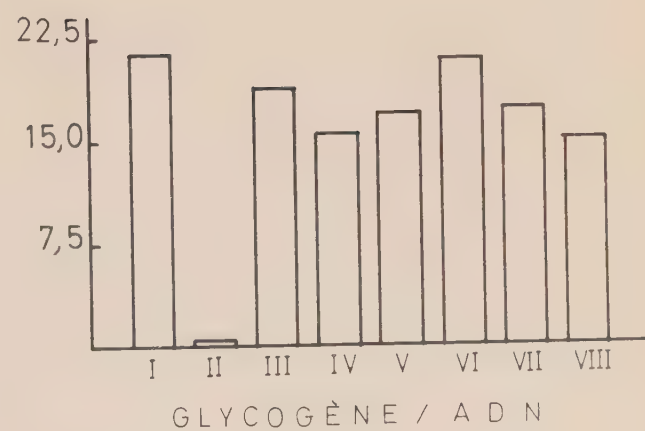
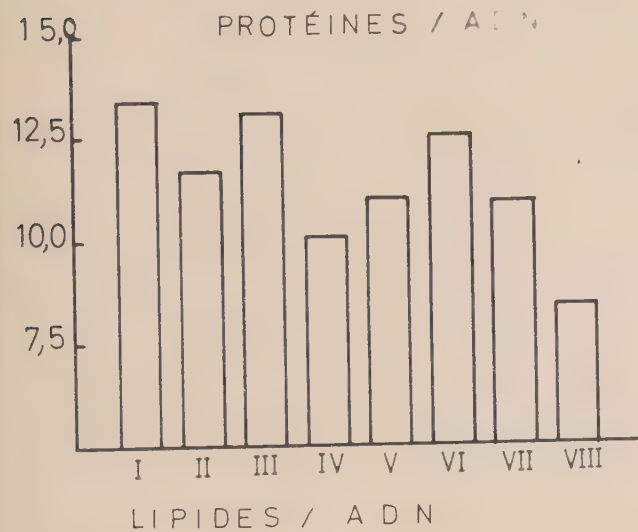
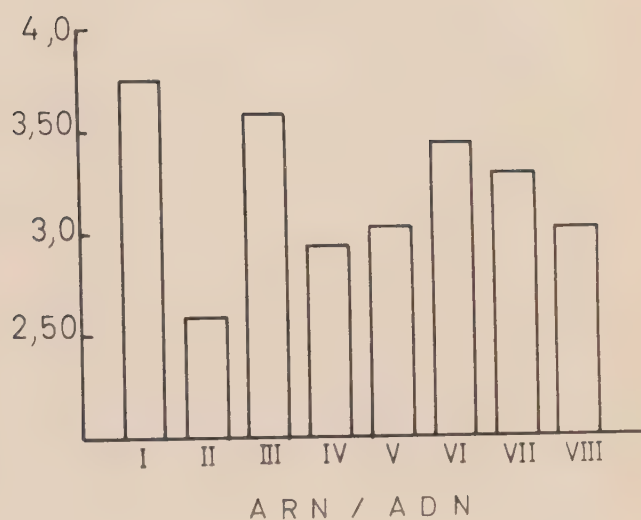
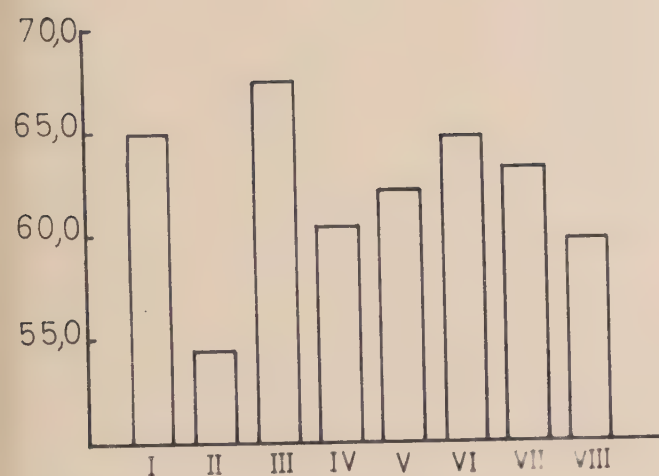
Nous retrouvons ici les observations effectuées précédemment sur les mêmes animaux et concernant la réplétion pondérale et la consommation calorique. Cependant, les écarts entre les valeurs absolues des constituants hépatiques des différents lots n'ont plus la même signification statistique. Pour tous les constituants hépatiques les différences sont significatives ($P < 0,05$) entre le groupe d'animaux nourris avec un apport azoté équilibré en lysine et les lots formant le premier groupe (maximum d'insuffisance et d'excès en lysine); elles ne le sont plus que pour le contenu en lipides et en glycogène ($P < 0,05$) si on se réfère aux lots qui forment le second groupe.

Il n'en reste pas moins que l'insuffisance aussi bien que l'excès de lysine ont une influence négative sur la réplétion des constituants hépatiques. Ce phénomène est encore mieux mis en évidence si on rapporte le contenu total des foies en protéines, ARN, lipides et glycogène au contenu total en ADN (celui-ci étant constant). Le GRAPHIQUE n° 2 exprime les résultats en pourcentage.

- GRAPHIQUE n° 2 -

Rapports Protéines/ADN, ARN/ADN, Lipides/ADN et Glycogène/ADN, dans le foie en fonction de la teneur en lysine de la ration

Sauf pour le lot de contrôle sacrifié après le jeûne, chez lequel on remarque une disparité - d'ailleurs classique - d'une part, entre les rapports Protéines/ADN et ARN/ADN (valeurs basses) et d'autre part, le rapport Lipides/ADN (valeur élevée), tous les autres lots présentent des rapports qui varient dans le même sens. Leurs valeurs sont plus importantes chez les animaux nourris avec un apport équilibré en lysine que chez les rats qui ont reçu un repas azoté ayant soit un apport insuffisant soit une surcharge de lysine. Les différences sont toujours significatives ($P < 0,05$) à l'exception du lot VII qui a reçu une faible surcharge.



- GRAPHIQUE N°2 -

Rapports PROTEINES/ADN, ARN/ADN, LIPIDES/ADN et GLYCOGÈNE/ADN, dans le FOIE
en fonction de la teneur en LYSINE de la ration.

Nos observations concordent avec celles de KOSTERLITZ et CAMPBELL (1945) et celles de MUNRO et CHALMERS (1952) concernant l'influence du déficit de lysine sur la réplétion des constituants hépatiques. Elles témoignent de l'importance de l'équilibre entre acides aminés essentiels aussi bien pour la synthèse de la protéine labile hépatique que pour la stimulation de l'ensemble de l'activité du foie, puisque dans ces conditions les rapports ARN/ADN, Protéines/ADN, Glycogène/ADN et Lipides/ADN présentent tous les valeurs les plus élevées. Il y a là une confirmation indirecte des travaux de MUNRO (1966), MENDEL et coll (1966), SIDRANSKY et coll. (1968) qui par d'autres voies ont mis en évidence l'influence déterminante d'un apport équilibré d'acides aminés sur la synthèse de l'ARN des cellules polysomales du foie et par là même sur la synthèse des protéines hépatiques.

De plus nos résultats expérimentaux indiquent que l'ingestion d'un excès en lysine après une période de jeûne s'accompagne d'une diminution de la réplétion des constituants hépatiques. A cet égard les données de la littérature font défaut. A l'exception d'un essai concernant l'influence de l'excès de leucine sur la régénération du foie (SPOLTER et HARPER, 1963) nous n'avons pas trouvé d'expériences semblables aux nôtres. Bien que ces auteurs observent, eux aussi, une diminution notable des protéines hépatiques, leurs résultats ne sont pas comparables aux nôtres : dans les expériences utilisant des surcharges de leucine on enregistrait une réduction très importante de la consommation du régime mixte donc une diminution de l'apport protéique, tandis que dans notre cas l'apport azoté était consommé en totalité.

On sait que l'excès de certains acides aminés (histidine, leucine, valine, thréonine) a un effet stimulant sur le catabolisme des acides aminés, qui se caractérise entre autres, par une augmentation de la teneur en urée du sang (KUMTA et HARPER,

1962; HARPER et ROGERS, 1965). Tout porte à croire donc que dans ces conditions on trouve aussi une diminution de l'azote labile hépatique. Or, nos résultats dans une certaine mesure vont en ce sens et on peut supposer que l'excès de lysine a un effet similaire et cela d'autant plus que la seule voie de dégradation de la lysine conduit à l'urée.

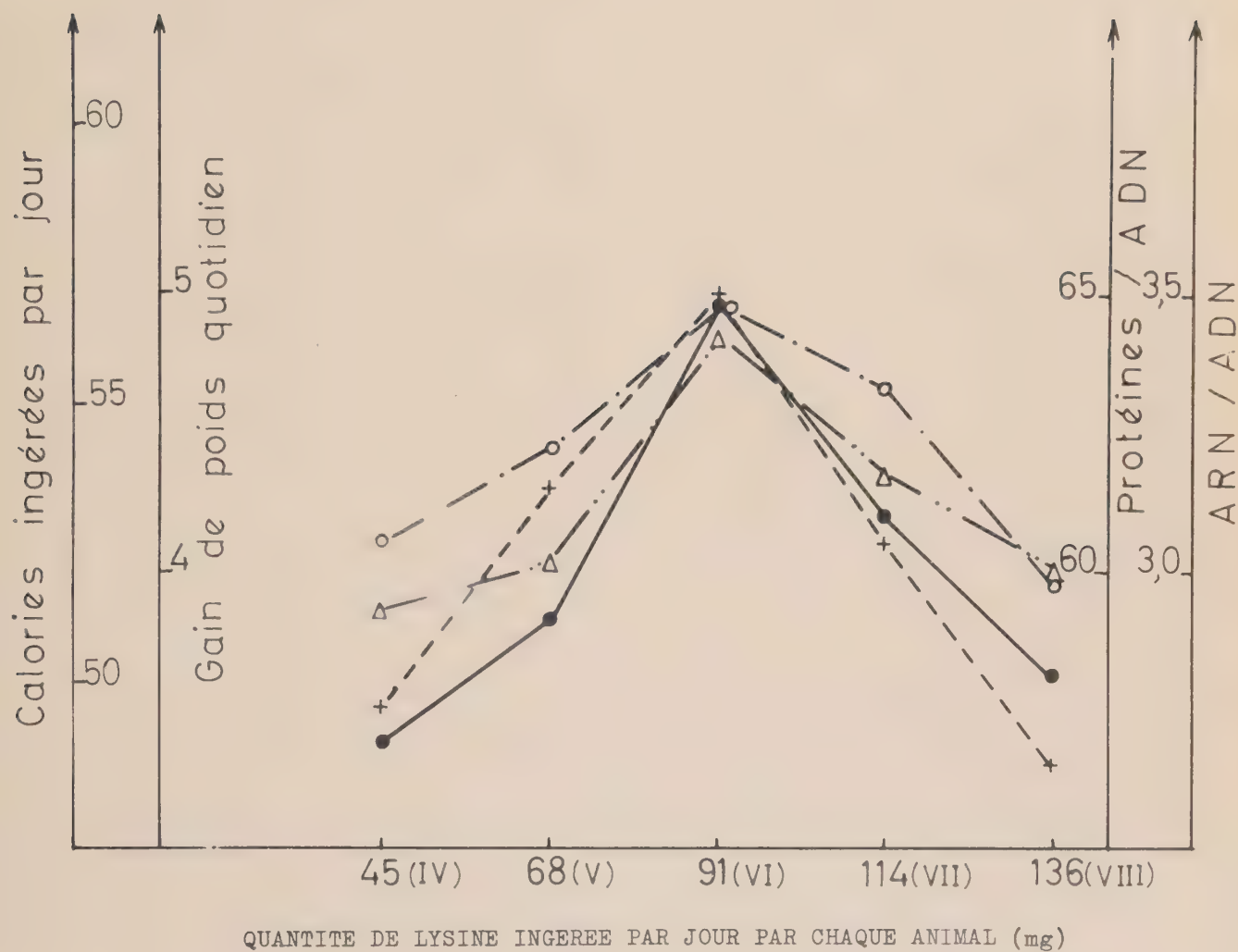
Ainsi, dans nos conditions expérimentales, l'ensemble des observations met en évidence une étroite dépendance entre la consommation calorique, l'apport en acides aminés et la réplétion des constituants hépatiques, car le maximum du contenu du foie en ARN, Protéines, Glycogène et Lipides coïncide avec celui de l'ingestion énergétique pour un apport azoté constant et équilibré dans tous les acides aminés essentiels incluant la lysine.

Ces relations sont mieux mises en relief dans le GRAPHIQUE n° 3 dans lequel nous avons inscrit en abscisse la consommation de lysine et en ordonnée le gain de poids, la consommation d'énergie et les valeurs des rapports ARN/ADN et Protéines/ADN.

- GRAPHIQUE n° 3 -

Evolution de la consommation d'énergie; du gain de poids quotidien et des rapports : Protéines/ADN et ARN/ADN dans le foie en fonction de la quantité de lysine de la ration.

Les valeurs de tous les paramètres sont maximales pour une ingestion quotidienne d'environ 90 mg de lysine. En-dessous ou en-dessus de cette quantité les valeurs des paramètres se trouvent abaissées. Or cette quantité de 90 mg de lysine représente une valeur proche de celle admise actuellement (90-100 mg/jour) comme représentative pour les besoins du rat (HEGSTED 1964). On peut donc déduire que le dispositif expérimental utilisé peut constituer un mode d'approche pour connaître les besoins de l'un des acides aminés essentiels : la lysine.



- GRAPHIQUE N°3 -

Evolution de la consommation d'énergie, du gain de Poids quotidien et des rapports : PROTEINES/ADN et ARN/ADN dans le FOIE, en fonction de la quantité de LYSINE de la ration.

- - Calories ingérées par jour (repas protéoprive)
- + - Gain de poids en grammes par jour au cours de la période de Réplétion
- - Rapport PROTEINES/ADN
- Δ - Rapport ARN/ADN

B)- CAS DE LA METHIONINE -

La source protéique de base employée pour étudier le déséquilibre en méthionine a été le tourteau de soja cuit qui a cet acide aminé comme facteur limitant. En fait on a considéré les acides aminés soufrés dans leur ensemble, c'est-à-dire la somme méthionine + cystine. Les repas correspondaient toujours à 180 mg d'azote, seule variait la quantité de méthionine allant de 14 à 135 mg (TABLEAU n° X).

- TABLEAU n° X -

Poids corporel et ingérés en fonction de la quantité de méthionine de la ration

a)- Poids corporel et ingérés -

Les observations concernant les variations du poids corporel et des ingérés lors de la réalimentation sont rapportées dans le TABLEAU n° X.

Après déplétion les pertes de poids corporel sont relativement homogènes. On peut donc considérer les gains de poids des animaux après la période de réplétion comme représentatifs des conditions de réalimentation. La reprise de poids semble dépendre à la fois de l'apport alimentaire de méthionine et de la consommation d'énergie. Au fur et à mesure que la consommation de méthionine augmente de 14 à 40-54 mg par jour, le gain de poids des animaux suit lui aussi une courbe ascendante, les différences entre les différents lots étant significatives ($P < 0,05$). Au delà du seuil d'ingestion quotidienne de 54 mg méthionine (lot IX) et même si la consommation de cet acide aminé est excessive (135mg/jour, lot XII), les gains de poids sont pratiquement semblables, les différences entre les lots VIII (41 mg méthionine/jour) et le lot

- TABLEAU X -

Poids corporel et ingérés en fonction de la quantité de méthionine de la ration

Lots	Nombre d'animaux	Poids initial (g)	Perte de poids après jeûne *	Poids final après réalimentation	Gain de poids après réalimentation **	Ingérés (g/jour) ***
I- JEÛN						
Méthionine: 27,0 mg/j	8	199,5 $\pm$ 1,37				
II- <u>DEPLETION</u> : 72 heures	8	200,9 $\pm$ 1,40	-16,4 $\pm$ 0,39			
III- <u>REPLETION</u> : 96 heures Soja: 180 mg N/j Méthionine: 27,0 mg/j	8	200,0 $\pm$ 1,42	-15,7 $\pm$ 0,37	187,4 $\pm$ 1,18	+11,2 $\pm$ 0,89	12,9 $\pm$ 0,26
IV- Méthionine: 13,5 mg/j	11	198,5 $\pm$ 0,99	-14,8 $\pm$ 0,40	180,6 $\pm$ 0,80	+6,9 $\pm$ 0,47	11,6 $\pm$ 0,13
V- Méthionine: 20,3 mg/j	9	199,3 $\pm$ 1,46	-15,9 $\pm$ 0,45	183,6 $\pm$ 1,24	+9,5 $\pm$ 0,65	12,4 $\pm$ 0,23
VI- Méthionine: 27,0 mg/j	11	200,7 $\pm$ 1,10	-14,4 $\pm$ 0,32	188,2 $\pm$ 1,47	+9,9 $\pm$ 0,41	13,4 $\pm$ 0,21
VII- Méthionine: 33,8 mg/j	12	200,1 $\pm$ 0,84	-14,3 $\pm$ 0,28	189,5 $\pm$ 1,04	+10,9 $\pm$ 0,58	14,1 $\pm$ 0,13
VIII- Méthionine: 40,6 mg/j	12	200,0 $\pm$ 1,42	-15,7 $\pm$ 0,37	198,2 $\pm$ 1,43	+15,5 $\pm$ 0,64	14,8 $\pm$ 0,15
IX- Méthionine: 54,1 mg/j	10	197,9 $\pm$ 0,54	-15,1 $\pm$ 0,36	194,9 $\pm$ 0,83	+16,1 $\pm$ 0,50	16,4 $\pm$ 0,42
X- Méthionine: 81,2 mg/j	12	197,9 $\pm$ 0,87	-15,1 $\pm$ 0,45	194,8 $\pm$ 1,29	+16,0 $\pm$ 0,49	17,4 $\pm$ 0,41
XI- Méthionine: 108,2 mg/j	12	198,0 $\pm$ 0,52	-16,1 $\pm$ 0,43	196,8 $\pm$ 1,26	+16,5 $\pm$ 0,78	18,0 $\pm$ 0,36
XII- Méthionine: 135,3 mg/j	11	198,1 $\pm$ 0,81	-15,4 $\pm$ 0,46	193,7 $\pm$ 3,02	+15,5 $\pm$ 0,61	17,9 $\pm$ 0,34

* Par rapport à 100 g de poids initial

** Par rapport à 100 g de poids après jeûne

*** Ingéré protéique en g par jour

XII (135mg méthionine/jour) n'étant pas significatives. Il apparaît donc que dans nos conditions expérimentales (alimentation séparée) l'excès de méthionine n'entraîne pas un retard de la prise de poids.

Les variations des ingérés énergétiques sont parallèles à la reprise de poids. La consommation du régime protéoprive commence par augmenter progressivement avec l'ingestion de méthionine, les différences entre les lots IV (14 mg méthionine/jour) et le lot X (81 mg méthionine/jour) étant significatives ($P < 0,05$). Au delà de ce niveau de consommation quotidienne de méthionine, l'ingestion des nutriments énergétiques, tout en restant élevée, ne s'accroît plus et reste pratiquement constante. Ces observations sont semblables à celles de PERETIANU (1967) qui a montré que des rats en croissance nourris en alimentation séparée et dont le repas azoté contenait des fortes surcharges de méthionine, consommaient d'autant plus d'énergie que l'excès en méthionine était plus important.

L'augmentation de la consommation calorique constatée avec le repas azoté apportant 54 mg méthionine par jour est probablement étroitement liée à la hausse des besoins énergétiques nécessaires à la synthèse des protéines hépatiques et tissulaires. Par contre, l'ingestion plus importante d'énergie qui accompagne les apports excessifs de méthionine ne semble pas avoir la même cause. De cela témoigne le fait que ni les gains du poids corporel ni le niveau des synthèses protéiques hépatiques (TABLEAU n° XI) ne sont affectés. On serait tenté de croire que l'augmentation de la consommation d'énergie a pour but de faciliter le catabolisme spécifique de la méthionine en excès, le phénomène étant mis en évidence par la modalité de distribution de la nourriture. Une discussion à ce sujet semble prématurée; un essai d'interprétation de ce phénomène sera donné à la fin de ce travail lorsque nous serons

en possession de l'ensemble des données concernant le sang et les constituants musculaires.

b)- Composition du foie -

Dans le TABLEAU n° XI sont rapportés les résultats concernant le poids des foies et leur composition.

- TABLEAU n° XI -
Poids et composition du foie en fonction de la quantité de méthionine de la ration

Le poids des foies varie en général avec la consommation de méthionine et de nourriture protéoprive. Il en est de même pour les teneurs en glycogène et en lipides. D'autre part, les teneurs en eau, protéines, ADN et ARN ont tendance à diminuer au fur et à mesure que les poids des foies augmentent. L'interprétation de ces variations est difficile car les écarts entre le poids des foies ne sont significatifs que pour les lots extrêmes.

Pour nous rendre compte de leur importance, nous avons calculé la quantité totale des différents constituants hépatiques par 100 g de poids corporel (TABLEAU n° XII).

- TABLEAU n° XII -
Variations des principaux constituants du foie exprimées par 100g de poids corporel initial des animaux et des rapports Protéines/ADN, ARN/ADN, Lipides/ADN et Glycogène/ADN en fonction de la quantité de méthionine de la ration

Sauf le contenu en ADN qui est constant pour tous les lots, les autres constituants hépatiques présentent d'importantes variations quantitatives liées en grande mesure aussi bien à l'ingestion de méthionine qu'à la consommation calorique. En effet lorsque l'ingestion quotidienne de méthionine passe de 14 mg (lot

- TABLEAU XI -

Poids et Composition du foie en fonction de la quantité de méthionine de la ration.

LOTS	Poids du foie g	C O M P O S I T I O N D U F O I E					
		EAU	GLYCOGÈNE	LIPIDES *	PROTEINES	ADN mg/g	ARN
I- <u>TÉMOIN</u> Méthionine : 27 mg/j	6,1 ± 0,12	696 ± 1,08	50 ± 4,43	31 ± 1,65	192 ± 2,10	3,14 ± 0,12	10,67 ± 0,29
II- <u>DEPLETION</u> : 72 h	4,6 ± 0,08	705 ± 1,43	6 ± 1,52	35 ± 2,27	220 ± 2,52	4,08 ± 0,09	10,79 ± 0,19
III- <u>REPLETION</u> : 96 h Soja : 180 mg N/j Méthionine : 27 mg/j	5,8 ± 0,11	718 ± 2,29	44 ± 3,82	32 ± 0,83	193 ± 1,12	3,13 ± 0,14	10,89 ± 0,18
IV- Méthionine : 13,5 mg/j	5,9 ± 0,12	722 ± 1,65	38 ± 0,93	24 ± 0,81	181 ± 4,90	3,26 ± 0,15	9,60 ± 0,22
V- Méthionine : 20,3 mg/j	5,8 ± 0,11	713 ± 1,79	40 ± 1,52	29 ± 2,78	185 ± 2,07	3,14 ± 0,10	9,84 ± 0,30
VI- Méthionine : 27,0 mg/j	6,2 ± 0,13	718 ± 1,82	40 ± 1,93	29 ± 0,83	184 ± 4,00	3,03 ± 0,07	10,13 ± 0,33
VII- Méthionine : 33,8 mg/j	5,9 ± 0,10	710 ± 1,66	42 ± 2,12	32 ± 0,74	196 ± 4,47	3,03 ± 0,11	10,64 ± 0,21
VIII- Méthionine : 40,6 mg/j	6,9 ± 0,16	703 ± 1,27	44 ± 1,33	32 ± 1,16	183 ± 3,38	2,80 ± 0,11	10,08 ± 0,26
IX- Méthionine : 54,1 mg/j	7,2 ± 0,15	689 ± 1,83	45 ± 0,33	35 ± 2,79	182 ± 3,65	2,77 ± 0,07	9,12 ± 0,20
X- Méthionine : 81,2 mg/j	7,7 ± 0,15	686 ± 5,55	48 ± 1,24	38 ± 3,45	179 ± 2,56	2,75 ± 0,06	9,05 ± 0,22
XI- Méthionine : 108,2 mg/j	7,8 ± 0,17	679 ± 4,32	56 ± 4,23	44 ± 3,87	172 ± 5,95	2,58 ± 0,06	8,39 ± 0,13
XII- Méthionine : 135,3 mg/j	8,0 ± 0,21	678 ± 2,13	53 ± 3,44	45 ± 2,67	166 ± 2,65	2,45 ± 0,09	7,84 ± 0,20

* Lipides extractibles à l'Ether Ethylique.

Variation des principaux constituants du foie, exprimés par 100g de poids corporel initial des animaux et des rapports : Protéines/ADN, ARN /ADN, Lipides/ADN et Glycogène/ADN, en fonction de la quantité de Méthionine de la Ration.

L O T S	Glycogène	Protéines	Lipides	ADN	ARN	Protéines		ARN		Lipides		Glycogène	
						ADN		ADN		ADN		ADN	
I - TEMOIN Méthionine: 27 mg/j	156 $\pm$ 15,72	590 $^{+}$ 7,62	97 $^{+}$ 5,30	9,66 $^{+}$ 0,35	32,72 $^{+}$ 0,47	61,0 $^{+}$ 0,60		3,39 $^{+}$ 0,09		10,0 $^{+}$ 0,48		16,2 $^{+}$ 1,68	
II - DEPLETION : 72h	13 $\pm$ 3,22	503 $^{+}$ 7,26	81 $^{+}$ 5,49	9,33 $^{+}$ 0,24	24,69 $^{+}$ 0,46	53,9 $^{+}$ 0,38		2,63 $^{+}$ 0,03		6,5 $^{+}$ 0,62		1,4 $^{+}$ 0,36	
III - REPLETION : 96h Soja 180mg N/j Méthionine: 270 mg/j	126 $\pm$ 10,49	557 $^{+}$ 9,14	92 $^{+}$ 2,57	9,01 $^{+}$ 0,42	31,38 $^{+}$ 0,75	61,9 $^{+}$ 1,46		3,48 $^{+}$ 0,07		10,2 $^{+}$ 0,31		13,9 $^{+}$ 1,14	
IV - Méthionine: 13,5 mg/j	113 $\pm$ 3,72	539 $^{+}$ 7,27	73 $^{+}$ 3,13	9,62 $^{+}$ 0,46	28,64 $^{+}$ 0,48	55,5 $^{+}$ 1,01		2,94 $^{+}$ 0,03		7,5 $^{+}$ 0,26		11,6 $^{+}$ 0,34	
V - Méthionine: 20,3 mg/j	117 $\pm$ 5,55	538 $^{+}$ 4,02	84 $^{+}$ 7,80	9,13 $^{+}$ 0,31	28,63 $^{+}$ 0,90	59,0 $^{+}$ 0,78		3,13 $^{+}$ 0,05		9,3 $^{+}$ 0,78		12,8 $^{+}$ 0,61	
VI - Méthionine: 27,0 mg/j	122 $\pm$ 6,22	566 $^{+}$ 10,49	90 $^{+}$ 3,78	9,32 $^{+}$ 0,31	31,05 $^{+}$ 0,81	60,8 $^{+}$ 0,92		3,33 $^{+}$ 0,06		9,6 $^{+}$ 0,42		13,2 $^{+}$ 0,93	
VII - Méthionine: 33,8 mg/j	127 $\pm$ 7,79	580 $^{+}$ 7,60	95 $^{+}$ 3,10	9,00 $^{+}$ 0,32	31,65 $^{+}$ 0,54	64,9 $^{+}$ 1,42		3,51 $^{+}$ 0,06		10,6 $^{+}$ 0,45		14,1 $^{+}$ 1,03	
VIII - Méthionine: 40,6 mg/j	151 $\pm$ 7,00	625 $^{+}$ 8,24	111 $^{+}$ 4,23	9,58 $^{+}$ 0,38	34,29 $^{+}$ 0,69	65,3 $^{+}$ 0,69		3,57 $^{+}$ 0,05		11,6 $^{+}$ 0,46		15,7 $^{+}$ 0,73	
IX - Méthionine: 54,1 mg/j	163 $\pm$ 4,22	656 $^{+}$ 10,03	125 $^{+}$ 10,16	9,98 $^{+}$ 0,21	32,94 $^{+}$ 0,54	65,8 $^{+}$ 0,92		3,31 $^{+}$ 0,05		12,6 $^{+}$ 0,99		16,3 $^{+}$ 0,47	
X - Méthionine: 81,2 mg/j	186 $\pm$ 7,83	696 $^{+}$ 9,49	150 $^{+}$ 15,43	10,72 $^{+}$ 0,59	35,29 $^{+}$ 0,85	65,1 $^{+}$ 0,93		3,29 $^{+}$ 0,05		14,0 $^{+}$ 1,48		17,3 $^{+}$ 0,61	
XI - Méthionine: 108,2 mg/j	222 $\pm$ 19,76	675 $^{+}$ 5,92	172 $^{+}$ 15,92	10,15 $^{+}$ 0,27	33,03 $^{+}$ 0,61	66,7 $^{+}$ 1,43		3,25 $^{+}$ 0,04		17,0 $^{+}$ 1,42		21,8 $^{+}$ 1,84	
XII - Méthionine: 135,3 mg/j	208 $\pm$ 16,75	664 $^{+}$ 17,68	180 $^{+}$ 10,78	9,74 $^{+}$ 0,26	31,27 $^{+}$ 0,80	68,4 $^{+}$ 2,16		3,22 $^{+}$ 0,07		18,8 $^{+}$ 1,43		21,6 $^{+}$ 1,78	

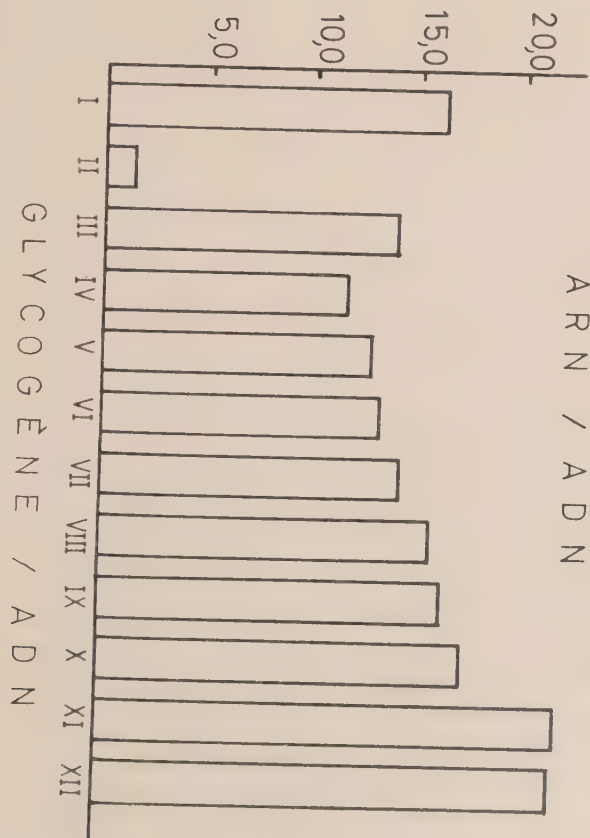
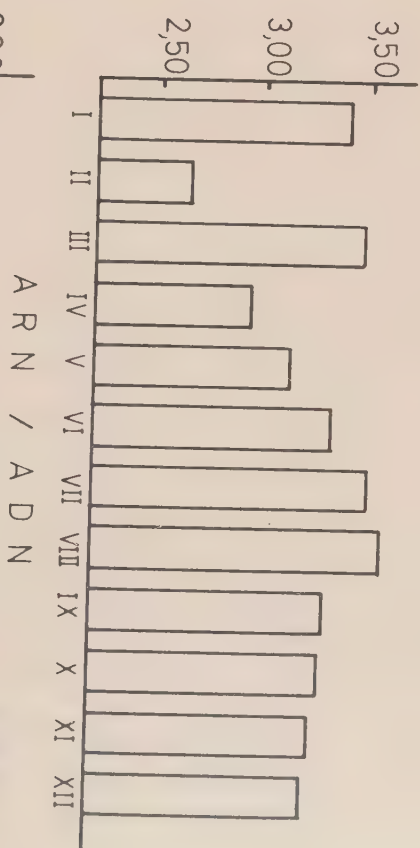
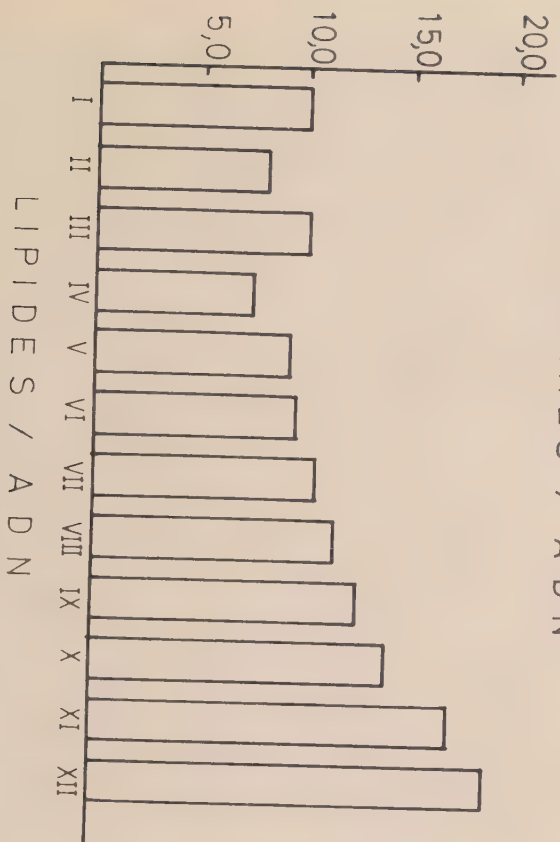
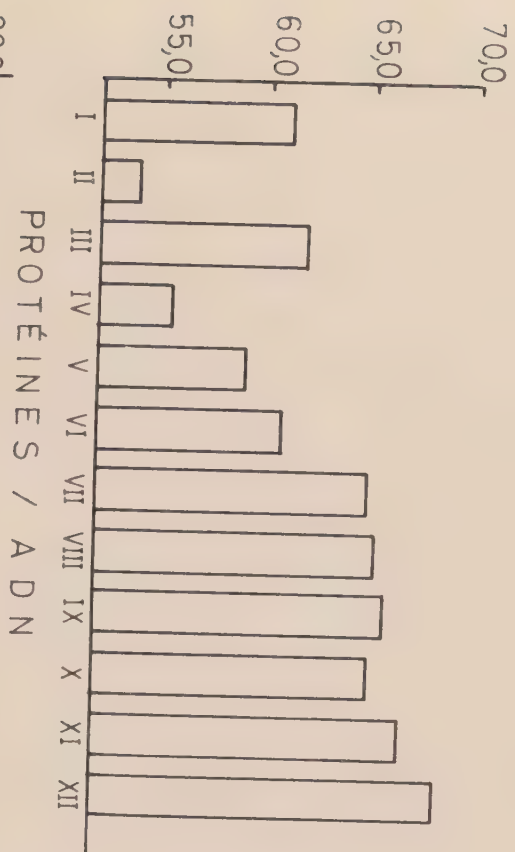
IV) à 41-54mg(lots VIII-IX) que la consommation du régime protéoprive varie respectivement de 11,6 g à 16,4 g par jour, on constate une hausse significative ($P < 0,05$) de l'ensemble des constituants hépatiques. Au delà de ce seuil d'ingestion de méthionine les variations des contenus des foies en glycogène, lipides, protéines et ARN ne sont plus parallèles. Seuls demeurent solidaires d'une part, les protéines et l'ARN, d'autre part le glycogène et les lipides. Ainsi le contenu des foies en protéines et en ARN reste relativement constant sauf pour le lot XII qui ingère la plus importante quantité de méthionine(135mg/jour) et qui présente une tendance à la baisse, surtout pour le contenu en ARN. Par contre, le contenu en glycogène et en lipides continue de s'accroître et cette augmentation est parallèle avec celle de l'ingestion calorique.

Ces actions tantôt convergentes, tantôt divergentes de la consommation de méthionine et d'énergie sur la réplétion des constituants hépatiques sont bien mises en évidence si on examine les variations des rapports Protéines/ADN, ARN/ADN, Glycogène/ADN et Lipides/ ADN (TABLEAU n° XII et GRAPHIQUE n° 4).

- GRAPHIQUE n° 4 -

Variations des rapports Protéines/ADN, ARN/ADN, Lipides/ADN et Glycogène/ADN dans le foie en fonction de la quantité de méthionine de la ration

L'examen de ces données indique que la synthèse protéique au niveau du foie, exprimée par les rapports Protéines/ADN, ARN/ADN, est influencée positivement par l'augmentation de la consommation de méthionine jusqu'au seuil de 54mg par jour. Au delà de ce niveau les valeurs des rapports Protéines/ADN restent constantes (les différences ne sont pas significatives) et celles des rapports ARN/ADN sont en légère baisse progressive et celà d'autant



- GRAPHIQUE N°4 -

Rapports PROTEINES/ADN, ARN/ADN, LIPIDES/ADN et GLYCOGÈNE/ADN, dans le FOIE,
en fonction de la teneur en METHIONINE de la ration

plus que le repas azoté apporte davantage de méthionine. Par contre les réserves énergétiques du foie, exprimées par les rapports Glycogène/ADN et Lipides/ADN, sont d'autant plus importantes que la consommation d'énergie des animaux est plus élevée.

Les observations concernant la réplétion de l'ensemble des constituants hépatiques sous l'influence d'une réalimentation qui assure probablement la couverture optimum des besoins en méthionine (50-60mg par jour) rejoignent celles que nous avons effectuées précédemment avec la lysine et les données de la littérature. On trouve là une confirmation de l'importance déterminante d'un apport équilibré et suffisant de l'ensemble des acides aminés essentiels pour la synthèse de l'azote labile du foie. D'autre part, il est évident que si, dans ces conditions, l'apport énergétique est lui aussi optimal (ce qui est le cas en alimentation séparée) l'activité métabolique du foie est stimulée dans son ensemble et c'est ainsi que les rapports Protéines/ADN, ARN/ADN, Lipides/ADN et Glycogène/ADN présentent harmonieusement les valeurs les plus élevées.

Il convient de souligner , malgré des conditions expérimentales similaires, qu'un excès de lysine ou de méthionine n'entraîne pas des conséquences semblables. La consommation de lysine en excès s'accompagne d'une baisse notable de l'azote labile du foie, or cet effet est relativement faible avec la surcharge maximum de méthionine que nous avons employée (135 mg/jour). Parallèlement, dans le premier cas on observe aussi une réduction de la consommation calorique de même qu'une diminution des réserves énergétiques du foie. Or, l'ingestion de méthionine en excès a des suites contraires puisqu'elle provoque une augmentation importante de la consommation calorique et des réserves énergétiques du foie. Ces derniers aspects correspondent probablement à des effets et non à

des causes. On peut y trouver la nécessité de l'ingestion d'un sur plus d'énergie pour empêcher ou tout au moins ralentir l'action stimulatrice de l'excès de méthionine sur le catabolisme des autres acides aminés essentiels.

Nos conditions expérimentales mettent en lumière l'étroite dépendance qui relie la consommation calorique, l'apport de méthionine, la réplétion du poids corporel et celle des constituants hépatiques. Ces relations apparaissent clairement dans le GRAPHIQUE n° 5 dans lequel sont inscrits en abscisse l'ingestion quotidienne de méthionine et en ordonnée le gain de poids quotidien, la consommation journalière d'énergie et les valeurs des rapports Protéines/ADN et ARN/ADN. Bien que l'ingestion calorique augmente

- GRAPHIQUE n° 5 -

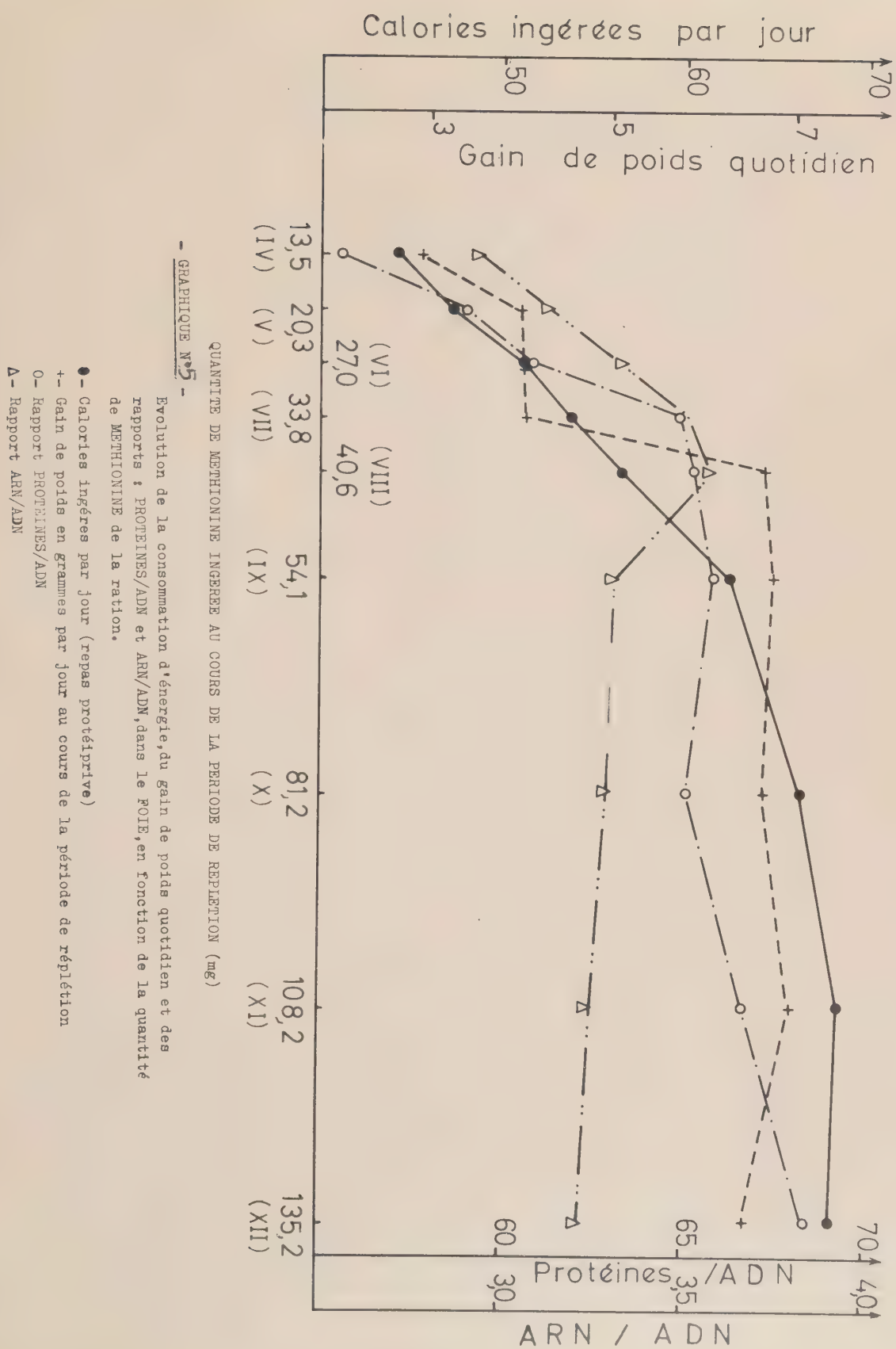
Evolution de la consommation d'énergie, du gain de poids et des rapports Protéines/ADN et ARN/ADN en fonction de la quantité de méthionine de la ration

avec la consommation de méthionine, le gain de poids corporel quotidien aussi bien que les valeurs des rapports Protéines/ADN et ARN/ADN, à partir d'une ingestion quotidienne de méthionine de 40 à 50 mg/jour se situent sur des droites qui sont pratiquement parallèles à l'axe des abscisses. On peut donc déduire que dans nos conditions expérimentales, ce seuil de consommation de méthionine est représentatif des besoins en cet acide aminé essentiel. Or cette valeur est proche de celle qui est actuellement proposée (50 à 60 mg/jour) dans le cas du Rat (HEGSTED, 1964). Comme pour la lysine, le modèle expérimental que nous proposons peut constituer un mode d'approche pour connaître les besoins du rat en méthionine.

III - CONCLUSION -

=====

En conclusion, chez les rats réalimentés en alimentation séparée après un jeûne prolongé, lorsqu'on passe d'un apport déficient en lysine ou en méthionine à un apport équilibré et suffisant, on observe une étroite dépendance entre la consommation ca



lorique , la réplétion du poids corporel et celle de l'ensemble des constituants hépatiques. Dans ces conditions, au fur et à mesure qu'on passe du déséquilibre par défaut à la couverture adéquate des besoins en lysine ou en méthionine on remarque une augmentation progressive et corrélative des valeurs de tous ces paramètres.

Par contre, un apport en acides aminés déséquilibré par excès de lysine ou de méthionine agit différemment sur les paramètres précités, selon l'acide aminé essentiel mis en cause :

- Le déséquilibre par excès de lysine entraîne une réduction de la consommation calorique et, concomitamment, une diminution de la réplétion du poids corporel et de l'ensemble des constituants hépatiques. Ces effets sont d'autant plus marqués que l'ingestion de l'excès de lysine est plus importante.

- La consommation de méthionine en excès a des effets presque opposés. Elle entraîne une augmentation progressive de la consommation calorique qui s'accompagne d'une accumulation de réserves énergétiques dans le foie. De même l'incidence sur la réplétion du poids corporel et de l'azote labile du foie est minimale, puisque dans ces conditions le gain de poids corporel n'est pas diminué et les rapports Protéines/ADN et ARN/ADN du foie ne sont que légèrement abaissés.

Cependant, aussi bien dans le cas de la lysine que de la méthionine les valeurs de tous les paramètres étudiés (consommation énergétique, gain de poids corporel, réplétion des constituants hépatiques) sont harmonieusement les plus élevées pour les quantités de ces acides aminés proches de celles admises actuellement comme représentatives des besoins du rat. Le dispositif expérimental que nous avons utilisé peut ainsi constituer un mode d'approche pour déterminer les besoins du rat en acides aminés essentiels.

- T R O I S I E M E P A R T I E -

=====

INFLUENCE DE L'EQUILIBRE DES ACIDES AMINES DE LA RATION
SUR LES ACIDES AMINES LIBRES DU SANG ET SUR LA GLYCEMIE

I - MATERIEL ET METHODES -

II- RESULTATS EXPERIMENTAUX ET DISCUSSION -

A)- Cas de la lysine

1)- Aminoacidémie

2)- Glycémie

B)- Cas de la méthionine

1)- Aminoacidémie

2)- Glycémie

III - CONCLUSION -

INFLUENCE DE L'EQUILIBRE DES ACIDES AMINES DE LA RATION SUR LES
ACIDES AMINES LIBRES DU SANG ET SUR LA GLYCEMIE

Le rôle principal des "protéines labiles" du foie est de fournir - entre deux repas - le matériel nécessaire à la synthèse protéique, c'est-à-dire, des acides aminés. Le sang étant le moyen de transport vers les tissus des acides aminés fournis par le foie, il y a lieu de supposer que les modifications des protéines labiles hépatiques peuvent influencer l'aminocidémie aussi bien quantitativement que qualitativement. Nous venons de voir que, si le déséquilibre par défaut entraîne les mêmes conséquences, le déséquilibre par excès agit différemment sur les protéines labiles du foie selon qu'il s'agit de lysine ou de méthionine. Il était intéressant de voir dans quelle mesure ces modifications se reflètent au niveau des acides aminés libres du sang.

Comme les modalités d'administration de la nourriture entraînent également des modifications dans les réserves énergétiques du foie, l'étude de la glycémie pouvait présenter un certain intérêt.

Ces différents aspects constituent l'objet des présentes études.

I - MATERIEL ET METHODES -
=====

A) - MATERIEL EXPERIMENTAL -

L'ensemble du matériel expérimental a été fourni par les expériences décrites dans le chapitre précédent. De ce fait nos résultats se rapportent successivement aux essais que nous

avons poursuivis avec des apports d'acides aminés essentiels soit équilibrés soit déséquilibrés par défaut et par excès de lysine ou de méthionine.

B)- TECHNIQUES -

A la fin de chaque phase expérimentale (voir détails au chapitre précédent) le sang est recueilli sous héparine par ponction cardiaque. Sur le plasma obtenu après centrifugation on procède dans un premier temps à la détermination individuelle du glucose. Par la suite, on prélève, en parties égales, le plasma de chaque animal en groupant les prises par lot en vue du dosage des acides aminés libres.

1)- Le dosage du glucose a été fait à l'auto-analyseur "Technicon" en utilisant avec certaines modifications (Technique N2a-Technicon) la méthode basée sur la réduction du ferricyanure de potassium par le glucose (HOFFMAN, 1937).

2)- La détermination des acides aminés libres du plasma se poursuit sur les échantillons groupés et déprotéinisés par adjonction de 100 mg d'acide sulfosalicylique en poudre pour 2ml de plasma; les protéines sont séparées par centrifugation. Dans le surnageant on procède au dosage des acides aminés à l'aide d'un auto-analyseur "Technicon", en utilisant la méthode Mary L. EFRON adaptée à la submicrodétermination par ROBIN et coll. (1967). Le tryptophane n'est pas déterminé par cette méthode ; de même on n'a pas dosé l'asparagine. Les résultats concernant la glutamine et l'acide aspartique n'ont pas été pris en considération, étant trop variables ou bien dans des concentrations trop basses.

II - RESULTATS ET DISCUSSION -

=====

Les résultats sont présentés séparément selon qu'ils se rapportent aux expériences concernant la lysine ou la méthionine.

A)- CAS DE LA LYSINE -

1)- Aminoacidémie -

L'ensemble des données sont rapportées dans le TABLEAU n° XIII.

- TABLEAU n° XIII -

Variation des acides aminés libres du plasma en fonction de la
quantité de lysine ingérée μ mol p.100 ml.

Si on compare les lots expérimentaux entre eux, on peut remarquer qu'au fur et à mesure que la quantité de lysine libre du repas protéique augmente, l'aminocidémie s'élève pour arriver à des valeurs maximum dans le lot V qui consomme une quantité totale de lysine de 90 mg/jour. Par la suite l'ingestion de l'excès de lysine s'accompagne d'une diminution de la quantité totale d'acides aminés libres du plasma.

Après la période de déplétion on observe une chute générale de l'aminocidémie et une baisse importante des acides aminés essentiels (31 p.100 par rapport au témoin). Le même phénomène se remarque moins important, chez tous les animaux réalimentés. Cependant il faut souligner que c'est le lot V (90 mg lysine/jour) qui présente la moindre diminution (13p.100).

Après le jeûne, la diminution de la quantité d'acides aminés non essentiels est plus importante (53p.100) que celle des acides aminés essentiels. Par contre, cette baisse ne se retrouve

-TABLEAU XIII -

ACIDES AMINES	LOT I Témoin	LOT II Déplétion 72h	R E A L I M E N T A T I O N : 96 Hs					
			LOT III Caséine seule	LOT IV Lys:45,4mg	LOT V Lys:68,1mg	LOT VI Lys:90,8mg	LOT VII Lys:113,5mg	LOT VIII Lys:136,2mg
ARGININE	10,4	8,5	10,3	10,5	9,0	12,3	8,8	8,9
HISTIDINE	7,9	6,4	7,2	7,9	8,0	8,3	6,3	7,0
ISOLEUCINE	7,0	7,9	6,0	6,3	5,3	6,1	4,1	5,3
LEUCINE	12,7	11,2	11,2	11,1	10,0	11,6	8,2	9,7
LYSINE	36,0	22,8	32,2	34,5	30,1	38,8	29,4	32,8
METHIONINE	4,9	3,4	3,3	3,3	3,0	3,9	2,8	3,4
PHENYLALANINE	6,2	5,6	4,5	5,2	5,1	5,8	3,8	4,2
THREONINE	42,6	18,1	19,7	20,4	20,3	24,0	16,1	20,8
VALINE	16,2	14,7	12,7	14,7	12,8	14,3	10,1	11,0
ALANINE	74,3	19,1	67,4	38,2	82,0	93,0	71,1	68,0
ACIDE GLUTAMIQUE	13,0	8,6	15,5	14,8	14,7	13,1	11,1	15,3
GLYCINE	26,5	24,5	27,1	39,4	37,4	47,0	37,7	32,9
SERINE	53,0	23,4	42,2	49,0	49,0	52,2	40,4	46,6
TYROSINE	6,7	5,9	3,9	5,0	4,4	4,8	4,4	4,3
ACIDES AMINES ESSENTIELS...	143,9	98,6	107,1	113,9	103,6	125,1	89,6	103,1
ACIDES AMINES NON ESSENTIELS	173,5	81,5	156,1	146,6	187,5	210,1	164,7	167,1
TOTAL	317,4	180,1	263,2	260,5	291,1	335,2	257,3	270,2

* Le Tryptophane et l'Asparagine n'ont pas été déterminés; la Glutamine et l'acide Aspartique n'ont pas été pris en considération

** La totalité de la Lysine (90,8mg) provient de la Caséine.

plus chez les animaux réalimentés. Ceux-ci ont un niveau d'acides aminés dispensables semblable à celui des témoins, sinon même supérieur (lot V qui consomme 90 mg lysine/jour).

Individuellement, la thréonine est le seul acide aminé essentiel qui présente des modifications quantitatives significatives. En effet, la baisse qu'on observe après la période de jeûne persiste chez les lots réalimentés et ne semble pas avoir une quelconque corrélation avec la quantité de lysine consommée par les animaux.

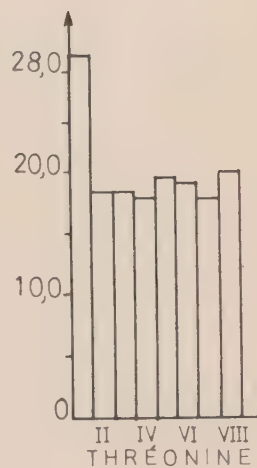
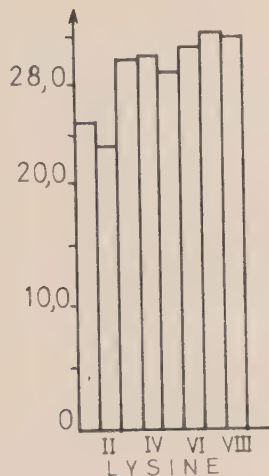
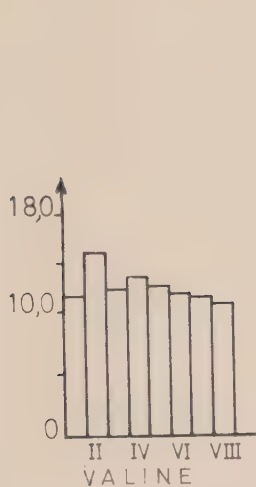
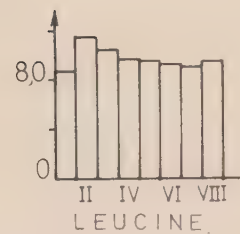
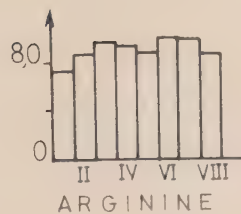
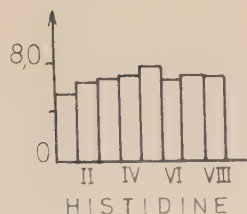
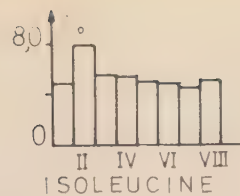
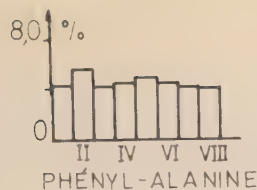
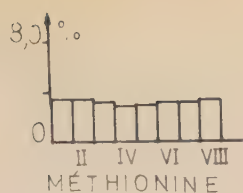
Parmi les acides aminés non essentiels il faut souligner les baisses sensibles de l'alanine, de l'acide glutamique et de la sérine après la période de déplétion. Ces variations disparaissent après la réalimentation, sauf pour l'alanine qui présente des valeurs faibles chez les animaux qui consomment le repas protéique le plus déficitaire en lysine (lot IV, 45 mg lysine/jour). En outre, la réalimentation avec des repas protéiques contenant les mélanges d'acides aminés libres s'accompagne d'une augmentation de la teneur en glycine du plasma.

Pour essayer de les interpréter, nous avons étudié séparément les variations individuelles de chaque acide aminé, essentiel ou non essentiel en les exprimant en pourcentage des quantités totales. Les résultats obtenus figurent au GRAPHIQUE n° 6.

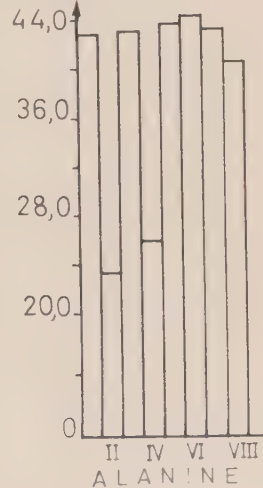
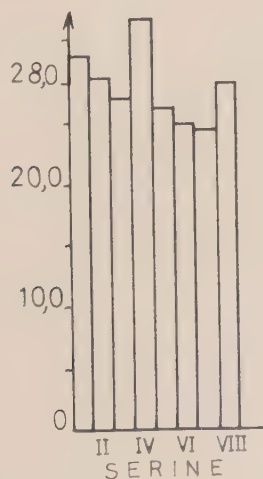
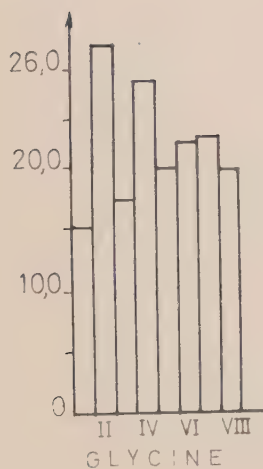
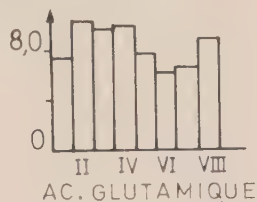
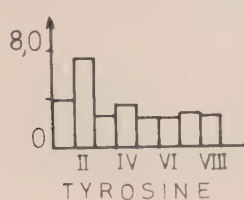
- GRAPHIQUE n° 6 -

Variations des acides aminés libres du plasma en fonction de la quantité de lysine de la ration. Chacun des acides aminés est exprimé en p.100 de la quantité totale respectivement d'acides aminés indispensables et dispensables

Exprimés sous cette forme, les résultats obtenus après la période de jeûne concordent avec les données de la littérature



ACIDES AMINÉS ESSENTIELS**



ACIDES AMINÉS NON ESSENTIELS

- GRAPHIQUE N°6 -

Variation des acides aminés libres du plasma en fonction de la quantité de LYSINE de la ration.*

x- Les numéros de I à VIII correspondent aux différents Lots.
 xx- Chaque Acide Aminé est exprimé en pourcentage du total partiel des Acides Aminés Essentiels d'une part, des Acides Aminés non Essentiels d'autre part.

(ALLISON et coll., 1963) . Nous retrouvons ainsi l'augmentation relative de la leucine, de la valine et de la phénylalanine, ainsi que de la tyrosine et de la glycine. De même, les seules baisses importantes concernent la thréonine et l'alanine. Après réalimentation, les proportions de la plupart des acides aminés se rapprochent de celles des témoins.

Toutefois, il faut noter le comportement particulier de la lysine, de la thréonine et de la glycine et dans une moindre mesure celui de l'alanine et de la sérine.

Chez tous les animaux réalimentés on observe une augmentation de la proportion de lysine dans l'ensemble des acides aminés essentiels. Cette élévation n'est pas en rapport direct avec l'ingestion de lysine. Cette observation s'oppose aux constatations de différents auteurs (Mc LAUGHLAN J.M. et ILLMAN W.I., 1967 ; PAWLAK et PION, 1968, 1969), qui signalent une augmentation de la lysine plasmatique chez le rat qui consomme un excès de cet acide aminé. Le manque de corrélation qu'on observe dans notre expérience peut être imputable aux conditions expérimentales que nous avons utilisées. En effet, entre le moment où l'animal consomme le dernier repas protéique qui apporte l'excès de lysine et la récolte du sang 24 heures s'écoulent. Il est possible que dans ce laps de temps, l'excès de lysine soit catabolisé. Cette supposition trouve, dans une certaine mesure, des appuis dans le fait que les animaux qui consomment l'excès de lysine présentent une baisse de la valeur des rapports Protéines/ADN et ARN/ADN du foie (TABLEAU n° IX), diminution qui est corrélative à l'ingestion de l'acide aminé en excès.

La baisse importante de la thréonine, qu'on observe aussi bien chez les animaux au jeûne qu'après réplétion, est difficile à interpréter. Chez l'animal au jeûne on pourrait la mettre

en relation avec l'augmentation de la glycine, car une des voies cataboliques de la thréonine consiste dans une fission aldolique vers la glycine et l'acétaldéhyde (KREBS, 1964). Cependant une explication semblable est non plausible pour les animaux réalimentés car la baisse de la thréonine est identique chez tous les lots, alors que l'augmentation de glycine est moins nette et ne s'observe que chez les animaux qui consomment des mélanges d'acides aminés. En outre, l'élévation de la glycine peut avoir d'autres causes car cet acide aminé non essentiel peut provenir de la dégradation d'autres acides aminés ou bien peut être facilement synthétisé par le foie ou par d'autres tissus. Il semble également difficile de lier la baisse de la thréonine à une élimination excessive par voie rénale par suite d'une mauvaise résorption au niveau tubulaire, car cet effet n'a été observé qu'avec des doses excessives de méthionine (KAMIN et HANDLER, 1951). A nos yeux, la plus plausible des causes semble être le déficit alimentaire de cet acide aminé. En effet actuellement on situe les besoins du rat en thréonine à l'entour de 60 mg/jour (HEGSTED, 1964). Or dans nos essais, l'apport quotidien était seulement de 45 mg/jour. Bien plus les animaux d'expérience ayant subi un jeûne préalable, il est possible que leurs besoins soient augmentés et que dans nos conditions expérimentales la thréonine constitue un facteur limitant. Cette hypothèse doit être vérifiée.

Par ailleurs, l'étude des rapports entre les acides aminés indispensables et dispensables (I/D) et entre les acides aminés indispensables et la lysine (I/L) peut fournir des informations supplémentaires concernant les éventuelles modifications du profil des acides aminés plasmatiques. Or si les valeurs des deux rapports sont élevées après la période de jeûne, phénomène observé d'ailleurs pour le rapport I/D par d'autres auteurs (ALLISON et coll., 1963; PENG et coll., 1969), elles baissent après la période de réplétion et cela même quand l'apport de lysine est ex-

cessif. PENG et coll.(1969), dans des expériences avec des excès d'histidine, avait noté une augmentation des valeurs des rapports I/D et I/histidine, celle-ci étant à la fois proportionnelle à l'excès d'acide aminé et concomitante à la diminution de l'ingestion de nourriture. Or dans nos expériences nous n'avons pas constaté de refus d'ingestion du repas protéique, mais seulement une diminution de la consommation du régime protéoprive.

En bref, dans nos conditions expérimentales et mis à part le cas particulier de la thréonine, le profil des acides aminés plasmatiques ne semble pas être influencé par la quantité de lysine ingérée.

2)- Glycémie-

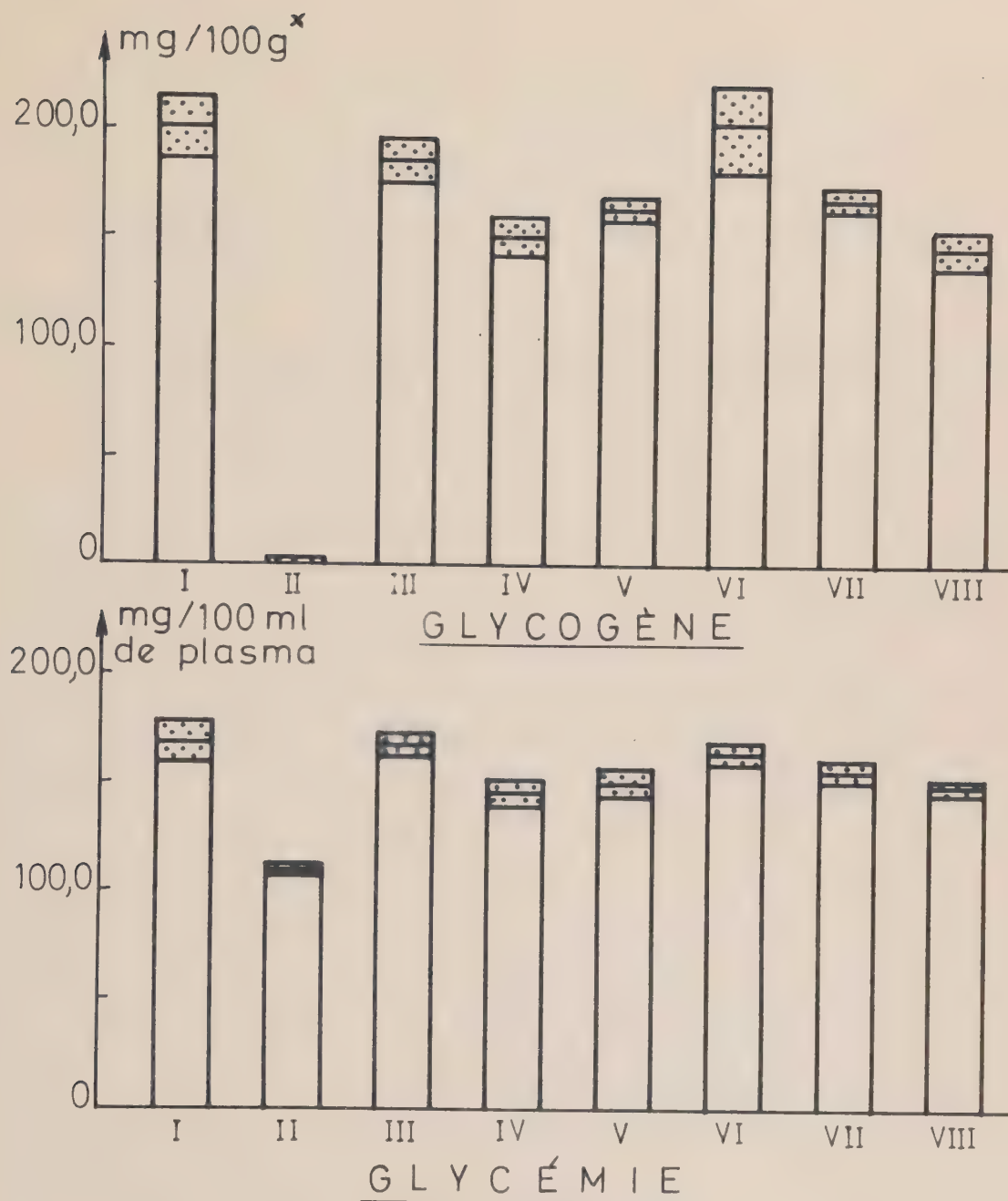
Les résultats concernant la glycémie se trouvent dans le GRAPHIQUE n° 7. Les zones hachurées correspondent aux variations des valeurs des erreurs de la moyenne. En outre, pour

- GRAPHIQUE n° 7 -

Variations du glycogène hépatique et de la glycémie en fonction de la quantité de lysine de la ration. Le glycogène est exprimé en quantité totale (mg glucose) pour 100 g poids corporel; la glycémie en mg glucose p.100 ml plasma. Les zones hachurées correspondent aux variations des valeurs de l'erreur sur la moyenne

mieux les interpréter elles sont représentées avec les variations du glycogène hépatique.

Sauf pour la période du jeûne, où on remarque une baisse importante de la glycémie allant de pair avec la disparition du glycogène hépatique, tous les autres lots présentent des concentrations semblables de glucose plasmatique, qui se situent autour de 150 mg p.100 et cela indépendamment des variations du glycogène hépatique. Il semble donc que la variation de l'apport ali-



- GRAPHIQUE N°7 -

Variation du Glycogène hépatique et de la glycémie dans les divers lots soumis au régime à base de Caséine.

x- Valeurs exprimées en mg de Glucose par 100g de poids corporel initial.

- Les zones en pointillées correspondent aux variations de l'erreur sur la moyenne.

mentaire en lysine n'entraîne pas des modifications de l'homéostasie glycémique.

B)- CAS DE LA METHIONINE -

1)- Aminoacidémie -

L'ensemble des résultats figurent dans le TABLEAU n° XIV.

- TABLEAU n° XIV-
Variation des acides aminés libres du plasma en fonction de la
quantité de méthionine de la ration μ mol. p.100 ml

A première vue les variations de l'aminocidémie totale sont semblables à celles que nous venons de décrire pour la lysine et à quelques nuances près on retrouve la diminution importante de la quantité totale d'acides aminés libres du plasma après la période de déplétion (30 p.100). Néanmoins, on peut remarquer une tendance à la baisse de l'aminocidémie chez les animaux qui consomment plus de 41 mg méthionine/jour (lot IX à lot XII). Cependant ces variations ne vont pas dans le même sens au niveau des acides aminés essentiels ou non essentiels.

Ainsi si la période de déplétion entraîne une diminution de la quantité des acides aminés essentiels, celle-ci se remarque aussi chez les animaux réalimentés. Bien plus, la baisse est de loin plus importante dès que les animaux ingèrent au-delà de 41 mg méthionine/jour, atteignant des valeurs représentant 50 p.100 de celles du lot témoin. Le tableau est inverse au niveau des acides aminés non essentiels. Alors que la période de jeûne s'accompagne d'une diminution sensible de la quantité d'acides aminés dispensables (46 p.100), cette chute non seulement ne s'observe plus après réalimentation, mais la quantité totale d'acides aminés non essentiels a tendance à s'élever avec l'augmentation de l'inges-

Variation des acides aminés libres du plasma en fonction de la quantité de méthionine de la ration $\mu\text{Mol}/100\text{ml}$

Acides Aminés	Lot I Témoin	Lot II Dépétion 72 h.	Réalimentation: 96 heures									
			Lot III soja seul**	Lot IV Met. 13,5 mg	Lot V Met. 20,3 mg	Lot VI Met. 27,1 mg	Lot VII Met. 33,8 mg	Lot VIII Met. 40,6 mg	Lot IX Met. 54,1 mg	Lot X Met. 81,2 mg	Lot XI Met. 108,2 mg	Lot XII Met. 135,3 mg
ARGININE.....	7,2	5,8	8,1	8,2	7,0	8,0	8,4	6,0	5,8	5,5	4,5	6,5
HISTIDINE.....	8,3	6,8	6,1	7,7	8,5	8,8	8,1	7,2	5,4	7,9	6,9	6,1
ISOLEUCINE.....	6,3	10,9	6,5	5,7	6,4	6,1	6,5	4,8	3,5	4,8	4,5	4,5
LEUCINE.....	11,2	15,5	12,1	10,0	11,5	12,2	11,9	9,0	7,8	10,1	9,7	8,9
LYSINE.....	40,2	31,8	37,8	36,7	36,7	36,3	33,4	20,6	15,0	18,0	17,8	19,9
METHIONINE.....	4,0	3,9	3,5	3,0	3,2	3,1	3,8	3,0	2,4	3,1	2,8	2,9
PHENYLALANINE.....	5,7	6,1	5,5	4,8	5,4	5,3	5,2	4,5	3,8	4,0	3,9	4,4
THREONINE.....	28,8	17,8	14,4	21,5	20,4	19,7	17,2	8,9	6,4	9,2	8,5	6,8
VALINE.....	13,6	18,3	13,6	11,6	12,8	15,4	14,6	11,8	8,4	10,0	10,4	9,6
ALANINE.....	81,4	28,2	70,8	67,0	73,6	81,0	82,6	90,6	71,2	85,5	96,2	82,1
AC. GLUTAMIQUE.....	16,3	11,0	14,2	19,1	16,2	13,9	13,9	15,5	13,0	13,5	14,0	12,6
GLYCINE.....	33,4	31,7	31,8	31,0	35,2	41,8	47,9	43,0	42,2	45,3	46,5	33,7
SERINE.....	49,2	23,2	50,9	49,6	57,1	56,8	57,9	54,6	38,8	44,3	40,6	33,7
TYROSINE.....	6,4	6,9	4,5	4,2	4,0	4,0	4,6	3,5	4,0	4,6	4,4	4,4
ACIDES AMINES ESSENTIELS.....	125,3	116,9	109,6	109,2	111,9	114,9	109,1	75,8	58,5	72,6	69,0	69,6
ACIDES AMINES NON ESSENTIELS.....	186,7	101,0	172,2	170,9	186,1	197,5	206,9	207,2	169,2	193,2	201,7	166,5
TOTAL	312,0	217,9	281,8	280,1	298,0	312,4	316,0	283,0	227,7	265,8	270,7	236,1

* Le Tryptophane et l'Asparagine n'ont pas été déterminés; la Glutamine et l'acide Aspartique n'ont pas été pris en considération

** La totalité de la Méthionine (27,1 mg) provient du soja

tion de méthionine. La diminution de l'acidoaminémie s'observe aussi bien chez les rats au jeûne que chez ceux qui consomment de fortes doses de méthionine, mais son origine est différente : dans le premier cas elle est surtout imputable à la baisse des acides aminés dispensables, dans le deuxième cas elle est le résultat d'une diminution impressionnante des acides aminés indispensables.

Si, après le jeûne, les modifications concernant chaque acide aminé, essentiel ou non essentiel sont similaires à celles de l'expérience précédente, il n'en est point de même pour les rats réalimentés.

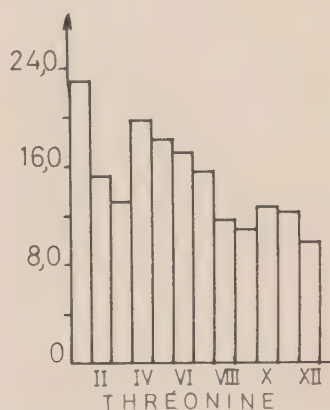
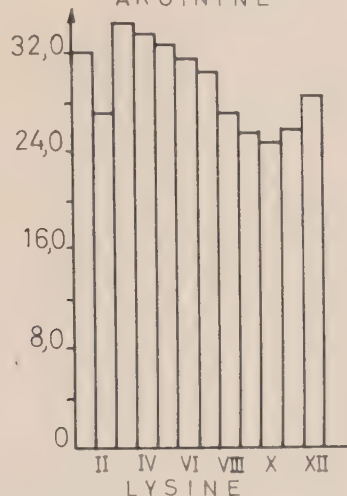
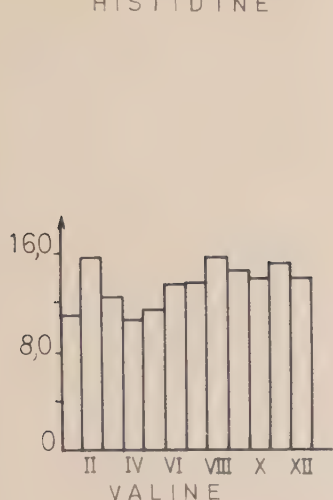
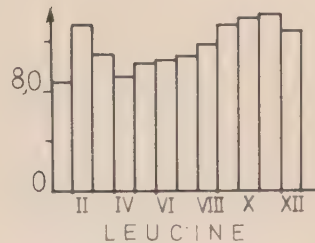
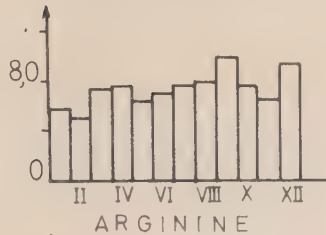
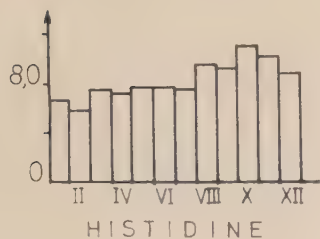
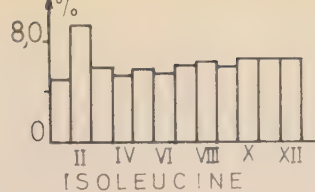
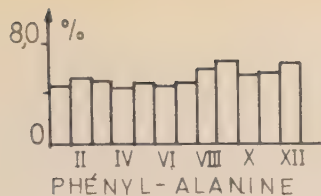
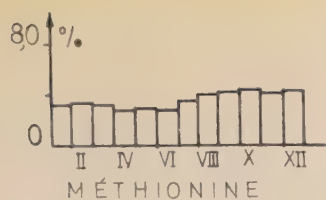
A la baisse de la quantité totale d'acides aminés indispensables correspond une baisse individuelle de chacun des acides aminés essentiels, mais celle-ci est de loin plus importante pour deux acides aminés : la lysine et la thréonine. Au-delà d'une ingestion quotidienne de 41mg de méthionine la quantité de lysine tombe à 50 et 60 p.100 des valeurs des témoins et la thréonine à 69 et 78 p.100.

En outre, l'augmentation relative des acides aminés dispensables avec les doses excessives de méthionine s'accompagne d'une élévation de l'alanine et d'une diminution de la sérine.

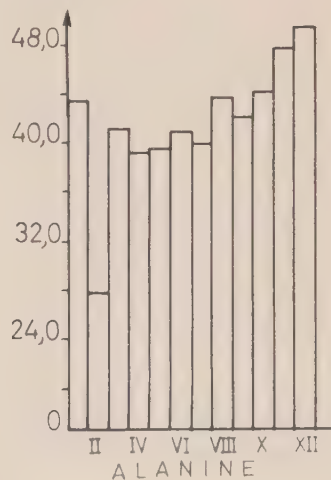
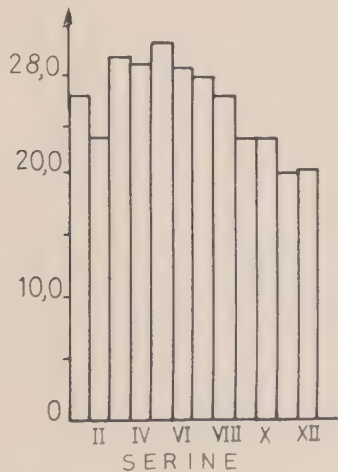
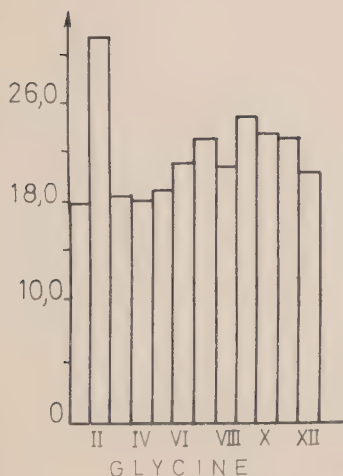
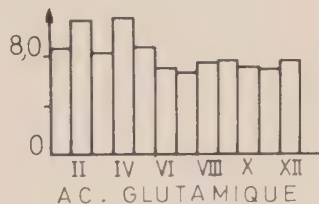
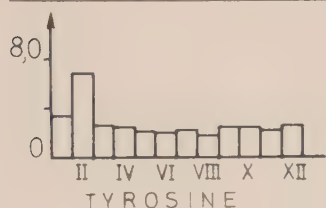
La signification de ces variations a été étudiée séparément pour chaque acide aminé essentiel ou non essentiel en exprimant les teneurs en pourcentage des quantités totales. Les profils ainsi obtenus en fonction de l'ingestion de méthionine figurent dans le GRAPHIQUE n° 8.

-GRAPHIQUE n° 8 -

Variation des acides aminés libres du plasma en fonction de la quantité de méthionine de la ration. Chacun des acides aminés est exprimé en p.100 de la quantité totale respectivement d'acides aminés indispensables et dispensables



ACIDES AMINÉS ESSENTIELS^{xx}



ACIDES AMINÉS NON ESSENTIELS^{xx}

- GRAPHIQUE N°8 -

Variation des Acides Aminés libres du plasma en fonction de la quantité de méthionine de la ration.^x

x- Les numéros de I à XII correspondent aux différents Lots.

xx- Chaque acide aminé est exprimé en pourcentage du total partie des acides aminés essentiels d'une part et des acides aminés non essentiels d'autre part.

Si le profil des acides aminés après la période de déplétion est semblable aux données de la littérature, après la réalimentation il présente des particularités importantes qui semblent liées à la consommation de méthionine. Celles-ci semblent d'autant plus intéressantes qu'elles s'observent 24 heures après l'ingestion du repas protéique.

Ainsi la baisse globale des acides aminés essentiels se répercute inégalement sur leur profil d'ensemble exprimé en pourcentage. Les seuls acides aminés qui présentent une baisse réelle sont la lysine et la thréonine. Par contre, tous les autres acides aminés essentiels augmentent leur proportion dans l'ensemble des acides aminés indispensables au-delà d'une ingestion quotidienne de 41 mg méthionine (lot VIII).

Si l'élévation du taux de méthionine et de phénylalanine est relativement faible, il est beaucoup plus important pour la leucine, la valine, l'histidine et l'arginine. En outre, l'importance de ces augmentations semble suivre celle de la consommation de méthionine.

Le même phénomène, mais de sens inverse, est évident pour la lysine et la thréonine. Pour des consommations quotidiennes de méthionine allant jusqu'à 41 mg, le pourcentage de lysine voisine avec celui du lot témoin (malgré une tendance à la baisse). Au-delà de cette consommation, il baisse presque d'une manière linéaire. L'évolution est encore plus saisissante pour la thréonine, car la période de réalimentation, ni en valeur absolue (TABLEAU n° XIV) ni en valeur relative, la quantité de thréonine circulante n'atteint les valeurs du lot témoin. Le pourcentage de thréonine dans le profil des acides aminés indispensables présente une baisse linéaire avec l'augmentation de l'ingestion de méthionine. Sa valeur la plus basse coïncide avec le maximum de consommation de méthionine. Un travail poursuivi indépendamment de nous, par une au-

tre équipe du laboratoire aboutit aux mêmes constatations : l'excès de méthionine entraîne une diminution de la lysine et de la thréonine plasmatique (GIRARD et coll., 1963).

A première vue on pourrait croire que la baisse de ces deux acides aminés est due à un catabolisme excessif, car on sait que l'excès d'un acide aminé essentiel, tout comme un apport élevé de protéines, entraîne une augmentation du catabolisme de tous les acides aminés autres que celui qui se trouve en excès (HARPER, 1964). Dans notre cas cette hypothèse ne semble pas plausible. L'augmentation du catabolisme s'accompagne d'une élévation de la teneur du plasma en acides aminés essentiels et surtout en celui qui se trouve en excès. De ces faits les rapports I/D et I/acide aminé en excès augmentent (PENG et coll., 1969). En outre, les altérations du tableau de l'aminocacidémie s'accompagnent d'une réduction de l'ingestion alimentaire et de la prise de poids. Or nos résultats vont à l'encontre de ces observations. Ainsi l'augmentation de la consommation de méthionine s'accompagne "paradoxalement" d'une diminution sensible de l'ensemble des acides aminés essentiels et d'une élévation relative des acides aminés non essentiels. L'augmentation du pourcentage de méthionine - l'acide aminé dont nous avons fait l'usage en excès - parmi l'ensemble des acides aminés indispensables est très faible. Les rapports I/D et I/Méthionine sont toujours bas et leurs valeurs ont une tendance à la baisse malgré l'ingestion de l'excès de méthionine. Bien plus, l'appétit ne semble pas affecté bien au contraire. Le repas protéique qui apporte l'excès d'acide aminé est intégralement consommé et l'ingestion de nutriments énergétiques est d'autant plus élevée que la surcharge en méthionine est plus importante (TABLEAU n° X).

En même temps on constate que la réplétion du poids corporel est loin d'être ralentie jusqu'à des doses de 80 mg de

méthionine par jour, elle dépasse celle du lot témoin.

Ces différents aspects indiquent que dans nos conditions expérimentales l'excès de méthionine n'entraîne pas une augmentation du catabolisme protéique mais au contraire une augmentation de la protéinogenèse tissulaire. La modalité alimentaire utilisée, en permettant à l'animal d'augmenter la consommation calorique, favorise le rôle d'épargne des glucides sur la dépense azotée.

On sait que l'administration de glucose à l'animal soumis à un jeûne préalable provoque une baisse de l'aminoacidémie (MUNRO, 1956; THOMSON et MUNRO, 1955; MUNRO et THOMSON, 1953; DENTON et ELVEHJEM, 1954). A l'aide d'éléments marqués, plusieurs auteurs (MUNRO et CLARK, 1959; MUNRO et coll., 1959, 1961) ont montré que ces conditions entraînent également une diminution du cytoplasme labile du foie (protéines et ARN) et une accumulation préférentielle des acides aminés dans le muscle. Pour MUNRO (1964) le rôle essentiel et immédiat des glucides dans le métabolisme protéique serait de favoriser la fixation des acides aminés plasmatiques dans le muscle. D'où chute de l'aminoacidémie allant de pair avec une urogenèse réduite, et par ailleurs, diminution de la protéinogenèse dans tout autre tissu que le muscle.

Certaines données expérimentales mettent en cause l'insuline comme agent responsable du transfert sélectif des acides aminés dans le muscle. C'est ainsi que l'administration de glucose ou de fructose ne réduit pas l'aminoacidémie du rat atteint de diabète alloxanique (GEIGER et PINSKI, 1955) ou du chien pancréactomisé (BOLLMAN et coll., 1953). De nombreuses observations rapportées par différents auteurs (KRAHL, 1961; MANCHESTER et YOUNG, 1961; LEATHEN, 1964; WOOL, 1960; WOOL et KRAHL, 1964; WOOL et CAVICCHI, 1966) signalent que l'administration d'insuline abaisse la teneur en

acides aminés et en urée du plasma et provoque l'accumulation des acides aminés au niveau du muscle où elle stimule la synthèse protéique (WOOL et CAVICCHI, 1966). La dépression de l'aminocidémie passe par un maximum puis les acides aminés sont libérés des blocages musculaires et restitués au sang.

Toutes ces données se rapportent à des conditions normales. Or nos essais d'alimentation séparée montrent qu'un excès de méthionine provoque une augmentation de l'ingéré calorique. Ce phénomène, signalé déjà par PERETIANU (1967), laisse présumer que dans ces conditions la surcharge de méthionine suractive l'hormone pancréatique, ce qui favorise à la fois l'appétit, d'où l'augmentation de l'ingestion calorique, et d'autre part influence favorablement l'anabolisme protéique au niveau du muscle. Plusieurs faits plaident en faveur de cette hypothèse. Ainsi KNOPF et coll., 1965 ont observé chez l'homme que l'administration de méthionine a un effet hypoglycémiant. D'autre part, BOURDEL et coll., (1967) ont constaté sur le rat que les surcharges de méthionine modifient la tolérance au glucose : la glycémie de base est abaissée et l'injection de glucose conduit à une réaction d'hyperglycémie anormalement élevée ; puis les mécanismes régulateurs agissent de façon si peu coordonnée qu'ils provoquent une hypoglycémie non corrigée en fin d'épreuve. D'après MUNRO et coll., (1959), lorsqu'un repas glucidique succède à l'injection de méthionine ³⁵S dans un délai de une heure et demie, on observe une augmentation de l'incorporation de l'acide aminé marqué dans le muscle et une baisse consécutive de son taux plasmatique. Bien plus, ces mêmes auteurs ont montré in vitro que le dépôt de méthionine et de glycine dans le foie et le diaphragme est favorisé par l'ingestion préalable d'un régime hyperglucidique, même si celui-ci a été consommé 20 heures avant. Ils font des observations analogues in vivo.

Selon KUMTA et HARPER (1962), l'injection d'insuline stimule l'ingestion chez les rats recevant des surcharges d'acides aminés et de ce fait, supprime les troubles métaboliques liés au déséquilibre par excès. SANAHUJA (1964), SANAHUJA et HARPER (1962, 1963a et b), SANAHUJA et coll.(1965) confirment ces faits avec quelques nuances : si le déséquilibre par excès est trop profond, l'effet de l'insuline est moins marqué. Il apparait donc que l'intervention de l'insuline pourrait expliquer la surconsommation d'énergie que nous observons chez le Rat, placé en alimentation séparée et qui, au cours de la période de réplétion, reçoit l'excès de méthionine dans le repas protéique.

Si cette hypothèse est acceptée, la baisse des acides aminés indispensables du plasma doit alors être interprétée comme une stimulation de la protéinogenèse musculaire. Comme cette diminution touche inégalement les différents acides aminés essentiels, on peut considérer qu'à son tour la protéinogenèse tissulaire est limitée par l'insuffisance des acides aminés qui proportionnellement sont le plus abaissés : la thréonine et la lysine. Or ces deux acides aminés sont les seuls qui peuvent être considérés comme "indispensables " sensu stricto (FRUTON et SIMMONS, 1959).

Rappelons que dans cet essai, l'apport quotidien de thréonine n'était que de 45 mg alors que les besoins quotidiens du Rat sont évalués approximativement à 60 mg. D'autre part, la diminution de la thréonine plasmatique est en relation linéaire avec l'augmentation de la consommation de méthionine et du régime énergétique . On peut en déduire que dans nos conditions expérimentales, la thréonine joue le rôle de facteur limitant primaire. Citons à l'appui de cette hypothèse les variations des autres acides aminés essentiels du plasma, et la réplétion pondérale à la fin de la période expérimentale. Le deuxième acide aminé indis-

pensable qui présente une baisse importante est la lysine. Cependant sa diminution n'est en relation linéaire avec la consommation de méthionine que jusqu'à un apport quotidien de 54 mg. Au delà de ce niveau le taux plasmatique de cet acide aminé a tendance à remonter, mais ces quantités disponibles sont inutilisables probablement par insuffisance de thréonine. Il apparaît donc que la lysine peut être considérée comme facteur limitant secondaire dans nos conditions expérimentales.

A l'appui de cette hypothèse on peut remarquer que la réplétion du poids corporel se stabilise malgré l'augmentation plasmatique de tous les autres acides aminés essentiels. De même qu'on ne constate pas de variations importantes au niveau du cytoplasme labile du foie (TABLEAU n° XI).

La baisse de la sérine plasmatique qu'on observe pour les lots qui consomment les doses excessives de méthionine peut être liée au catabolisme de cet acide aminé. En effet, il est unanimement admis (KREBS, 1964) que les étapes successives de la transformation de méthionine en cystine exigent un apport de sérine. La sérine est synthétisée in vivo à partir de la glycine. Or, dans nos expériences on n'observe pas de baisse pour cet acide aminé. Ce problème reste à élucider. L'augmentation de l'alanine avec l'élévation de la consommation de méthionine et de nutriments énergétiques peut s'expliquer par sa synthèse accrue du fait de l'excès de glucides consommé par les animaux. On sait, en effet, que l'organisme peut se passer d'un apport extérieur d'alanine car celle-ci est synthétisée à partir de l'acide pyruvique (provenant des glucides alimentaires) et en présence de la L-glutamicy-pyruvique transaminase, enzyme largement représentée dans tous les tissus (FRUTON et SIMMONS, 1959). Notre hypothèse semble trouver un appui dans les observations de KLAVINS (1965) et de GIRARD et coll. (1968) qui ont remarqué une baisse importante des taux plas-

matiques d'alanine chez les animaux ayant consommé un régime mixte contenant un excès de méthionine et dont l'ingestion alimentaire était réduite , ce qui correspondait à une restriction de glucides. Le même phénomène a été remarqué par le groupe d'HARPER(1964) en utilisant d'autres acides aminés en excès. Comme dans nos conditions expérimentales les animaux ont la possibilité d'augmenter leur consommation de régime énergétique, le phénomène contraire est plausible, mais la validité de cette hypothèse doit être vérifiée.

L'ensemble des données concernant le profil des différents acides aminés plasmatiques semble donc indiquer, que chez le rat placé en alimentation séparée après un jeûne prolongé, l'administration de repas protéiques surchargés en méthionine provoque une réaction de type "insuline". Celle-ci se caractérise par une baisse de l'aminoacidémie (surtout essentielle) portant surtout sur les acides aminés qui est concomitante à l'augmentation calorique et conduit à une réplétion pondérale plus importante et probablement à une protéinogenèse musculaire plus élevée. Il est évident que ces déductions doivent être étayées par une étude concernant d'une part, la synthèse protéique musculaire et, d'autre part, les acides aminés libres de ce tissu. Ce problème fait l'objet du chapitre suivant .

2)- Glycémie -

Comme dans le cas de la lysine, les résultats concernant la glycémie sont juxtaposés aux variations du glycogène hépatique. Dans le GRAPHIQUE n° 9 les zones pointillées correspondent aux variations des valeurs de l'erreur de la moyenne.

- GRAPHIQUE n° 9 -

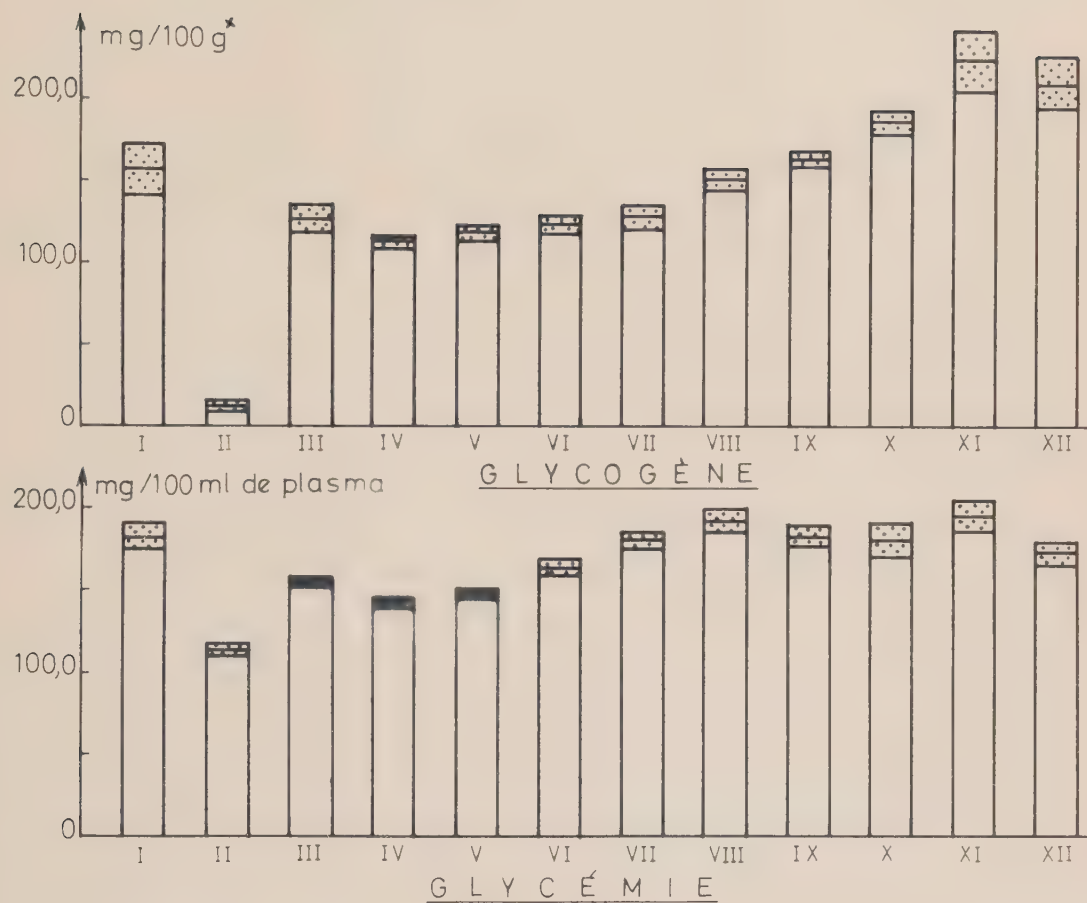
Variations du glycogène hépatique et de la glycémie en fonction de la quantité de méthionine de la ration. Le glycogène est exprimé en quantité totale (mg glucose) pour 100 g poids corporel; la glycémie en mg glucose p.100 ml plasma. Les zones hachurées correspondent aux variations des valeurs de l'erreur de la
moyenne

Au delà d'un seuil qui correspond à 125 mg de glycogène pour 100 g poids initial, la glycémie ne varie plus et cela malgré l'augmentation très importante du glycogène hépatique provoquée par la surconsommation de nutriments énergétiques. Comme cette surconsommation est étroitement liée à l'élévation progressive de l'ingestion de méthionine, il apparaît que cette dernière n'a pas d'influence négative sur l'homéostasie glycémique. L'activité de l'hormone pancréatique (insuline) n'est pas perturbée puisque la glycémie garde une parfaite constance.

III - CONCLUSION -
=====

La troisième partie de notre travail se rapporte à l'aminocidémie. Son objet était d'étudier l'influence que peut avoir le déséquilibre (par défaut et par excès) de deux acides aminés essentiels : la lysine et la méthionine sur les acides aminés libres du plasma. Les expériences ont porté sur le rat placé en alimentation séparée après un jeûne prolongé. La lysine ou la méthionine étaient incluses à taux variable dans le repas protéique (180mg N par jour).

1)- Sauf pour la thréonine, le profil des acides aminés plasmatiques ne semble pas être affecté par l'apport de lysine que celui-ci soit équilibré, déficitaire ou excessif. La baisse importante de thréonine s'observe aussi bien après jeûne qu'après réalimentation. On ne saurait donc la mettre en relation avec le taux de lysine du régime, mais on peut l'imputer à un ap-



- GRAPHIQUE N°9 -

Variation du glycogène hépatique et de la glycémie dans les divers Lots soumis au régime à base de SOJA.

x- Valeurs exprimées en mg de Glucose pour 100g de poids corporel initial

- Les zones pointillées correspondent aux variations de l'erreur sur la moyenne

port insuffisant de thréonine. La consommation d'un excès de lysine n'entraîne ni une accumulation plasmatique de cet acide aminé ni une augmentation de la valeur des rapports "Acides aminés indispensables/ Acides aminés dispensables" (I/D) ou "Acides aminés indispensables/ Lysine" (I/L). Ces faits indiquent que, dans nos conditions expérimentales, les rats sont capables de maintenir l'homéostasie des acides aminés plasmatiques malgré l'ingestion d'un excès de lysine.

2)- Par contre, la réalimentation avec des apports variables de méthionine entraîne des modifications sensibles du profil des acides aminés plasmatiques, modifications d'autant plus importantes que la consommation de méthionine est plus élevée. Celles-ci se caractérisent par une baisse de l'aminocidémie qui touche surtout les acides aminés essentiels et notamment la thréonine et la lysine. On note une baisse de la valeur des rapports "Acides aminés indispensables/Acides aminés dispensables" (I/D) et "Acides aminés indispensables/ Méthionine" (I/M) qui est concomitante à l'augmentation de la consommation calorique et de la réplétion pondérale. Ces faits semblent indiquer que l'ingestion de méthionine en excès dans les conditions de l'alimentation séparée provoque une réaction de type "insuline". Celle-ci favorise, le transfert des acides aminés plasmatiques au tissu musculaire et favorise probablement leur utilisation pour l'anabolisme protéique. Néanmoins, cette dernière action semble être limitée par le déficit relatif de l'apport alimentaire de thréonine et de lysine puisqu'au-delà d'une consommation quotidienne de 54mg de méthionine le pourcentage des acides aminés essentiels plasmatiques autres que la thréonine et la lysine s'élève. Or cette augmentation correspond à la stabilisation du gain de poids corporel.

En admettant que l'excès de lysine et de méthionine facilite dans nos conditions expérimentales, le déclenchement d'une réaction de type "insuline", celle-ci est de loin plus importante et a des conséquences plus évidentes dans le cas d'une surconsommation de méthionine.

3)- Ces notions sont, en grande mesure, confirmées par l'étude de la glycémie, surtout dans le cas de la méthionine: malgré l'importance de l'ingestion calorique et du dépôt du glycogène hépatique, les variations de la concentration du glucose plasmatique sont minimes. Il apparaît donc que le rôle régulateur de l'hormone pancréatique -l'insuline - s'exerce sans défaut, puisque l'homéostasie glycémique est constante.

*

* *

*

- Q U A T R I E M E P A R T I E -
=====

INFLUENCE DE L'EQUILIBRE DES ACIDES AMINES DE LA RATION SUR
LES CONSTITUANTS MUSCULAIRES ET LES ACIDES AMINES LIBRES DU
MUSCLE

I - MATERIEL ET METHODES -

- a)- Matériel expérimental
- b)- Techniques

II - RESULTATS EXPERIMENTAUX ET DISCUSSION -

A)- Cas de la lysine

- 1)- Constituants musculaires
- 2)- Acides aminés libres du muscle

B)- Cas de la méthionine

- 1)- Constituants musculaires
- 2)- Acides aminés libres du muscle

III- CONCLUSION -

INFLUENCE DE L'EQUILIBRE DES ACIDES AMINES DE LA RATION SUR LES
CONSTITUANTS MUSCULAIRES ET LES ACIDES AMINES LIBRES DU MUSCLE

Lorsqu'il succède à une alimentation normale, le jeûne total entraîne des pertes d'azote dont la cinétique se divise en trois phases, selon le rythme, le caractère et la nature des dépenses :

- la période initiale de l'inanition est caractérisée par des pertes azotées élevées qui touchent les réserves labiles protéiques de l'organisme et surtout les protéines labiles du foie ;
- la seconde phase, ou période d'état, correspond à des pertes azotées relativement stables ; l'organisme fait appel à ses protéines mobilisables constituées avant tout par les protéines labiles musculaires ;
- la dernière période ou phase terminale met en jeu le catabolisme des protéines fixes tissulaires. Pratiquement, dans cette période l'organisme est irrécupérable même s'il est réalimenté.

L'intensité et la durée de chaque période varient en général selon les espèces, la nature du régime qui précédait la période de jeûne, ainsi qu'en fonction d'autres facteurs multiples (MUNRO, 1964; PERET et JACQUOT, 1970). En fait la séparation entre les deux premières périodes relève dans une certaine mesure de l'arbitraire, car souvent la chute brutale des protéines labiles hépatiques s'accompagne également d'une mobilisation relativement importante des réserves protéiques labiles du muscle. La diminution de la valeur des rapports Protéines/ADN et ARN/ADN qu'on remarque dans le foie au cours de la première phase de l'ina-

nition trouve un écho semblable au niveau musculaire et il est compréhensible que le phénomène contraire puisse se produire au cours de la réalimentation qui suit le jeûne.

Le sang sert de véhicule aux acides aminés soit du muscle vers le foie (phase de déplétion) soit du foie vers le muscle (phase de réplétion). Il convient donc de relier les variations de l'aminocacidémie aux observations faites soit sur le muscle soit sur le foie et cela en fonction des conditions de réplétion (réalimentation) ou de déplétion (jeûne).

Les chapitres précédents indiquaient qu'au cours de la période de réalimentation, le déséquilibre par défaut ou par excès de lysine ou de méthionine influence d'une manière différente la réplétion des protéines labiles hépatiques et le profil de l'aminocacidémie plasmatique.

Il était donc d'un grand intérêt de poursuivre les investigations pour savoir dans quelle mesure ces modifications se reflètent au niveau des constituants musculaires et notamment des acides aminés libres, les résultats pouvant fournir des explications supplémentaires à l'ensemble de nos observations.

I - MATERIEL ET METHODES - =====

A)- MATERIEL EXPERIMENTAL -

Le matériel expérimental est celui qui est décrit au deuxième chapitre. Ainsi les résultats pourront être en corrélation aussi bien avec ceux qui concernent la réplétion hépatique qu'avec ceux qui se rapportent à l'aminocacidémie.

B)- TECHNIQUES -

A la fin de chaque période expérimentale (lot témoin, déplétion 72 h, réalimentation 96 h) on prélève une portion de muscle (cuisse gauche) de chaque animal. Les prélèvements provenant d'un même lot sont groupés; puis chaque ensemble est divisé en deux échantillons qui après avoir été congelés par l'azote liquide sont conservés à -80°C jusqu'au moment des déterminations biochimiques.

1)- Dosage de protéines et acides nucléiques . Un des échantillons après pesée est décongelé et homogénéisé (Virtis) avec un volume connu d'eau bidistillée. De l'homogénat ainsi obtenu on prend des parties aliquotes et on procède à la détermination des protéines par la méthode de LOWRY et coll.(1951) et aux dosages des acides nucléiques (ADN et ARN) par les méthodes décrites dans le deuxième chapitre.

2)- Détermination des acides aminés libres. L'autre échantillon après pesée est lyophilisé et on procède à la détermination de la teneur en eau du muscle. Par la suite, on ajoute à des prises de 500 mg de muscle sec, 3 ml d'eau et 3ml d'acide sulfosalicylique à 8 p.100 dans l'acide chlorhydrique N/10. Le surnageant obtenu après centrifugation est transvasé dans des fioles jaugées de 20 ou 25 ml. Le culot est rincé plusieurs fois avec de l'acide chlorhydrique N/10 et le produit du rinçage est transvasé dans la fiole jaugée dont on ajuste le volume à l'aide d'acide chlorhydrique N/10. Des prises aliquotes servent au dosage des acides aminés à l'aide d'un autoanalyseur "Technicon". Comme dans le cas des acides aminés libres du plasma on n'a pas déterminé le tryptophane ni l'asparagine. De même, les résultats concernant la glutamine et l'acide aspartique n'ont pas été pris en considération.

II - RESULTATS ET DISCUSSION -

=====

Les résultats sont présentés séparément selon qu'ils se rapportent aux expériences concernant la lysine ou la méthionine.

A)- CAS DE LA LYSINE -

1)- Constituants musculaires -

Les observations concernant la teneur des muscles en protéines, ADN et ARN ainsi que les valeurs des rapports Protéines/ADN et ARN/ADN figurent dans le TABLEAU n° XV.

- TABLEAU n° XV -

Contenu du muscle en protéines, ADN et ARN en fonction de la
quantité de lysine de la ration mg/g

La teneur des muscles en protéines, ADN et ARN est variable d'un lot à l'autre probablement du fait du taux variable des autres constituants tels que l'eau, le glycogène et les graisses. Néanmoins, on peut relever une chute importante du ARN chez les animaux sacrifiés après la période de jeûne. En outre, les variations des valeurs des rapports Protéines/ADN et ARN/ADN sont à prendre en considération. La baisse prévisible de ces valeurs après la période de déplétion a été observée par d'autres auteurs (ALLISON et WANNEMACHER, 1965; ALLISON et coll., 1962, 1963; MUNRO, 1964; ASHLEY et FISHER, 1967). Elle marque le début du catabolisme des protéines mobilisables du muscle. La valeur de ces rapports au cours de la période de réalimentation semble être en relation avec l'apport alimentaire de lysine. En effet les valeurs les plus élevées et par cela même les plus proches de celles du lot témoin s'observe chez les animaux qui ont reçu 68 à 90 mg de ly-

Contenu du muscle en protéines, ADN,ARN en fonction de la quantité
de lysine de la ration (mg/g)

Lots	Protéines	ADN	ARN	<u>Protéines</u> ADN	<u>ARN</u> ADN
I- <u>TEMOIN</u> Lysine: 90,8 mg/j	206	0,50	1,40	412	2,80
II- <u>DEPLETION</u> : 72 heures	229	0,63	1,23	363	1,95
III- <u>REPLETION</u> : 96 heures Caséine seule: 180mg N/j * Lysine: 90,8 mg/j	240	0,58	1,56	414	2,69
IV- Lysine: 45,4 mg/j	221	0,58	1,43	381	2,47
V- Lysine: 68,1 mg/j	243	0,60	1,53	405	2,55
VI- Lysine: 90,8 mg/j	242	0,59	1,57	410	2,66
VII- Lysine: 113,5 mg/j	229	0,63	1,57	363	2,49
VIII- Lysine: 136,2 mg/j	228	0,63	1,35	362	2,14

* Fournie par la caséine

sine par jour. Les apports insuffisants ou excessifs de cet acide aminé se traduisent par la faible valeur de ces rapports.

Ces variations sont à rapprocher de celles qu'on a remarquées au niveau de la réplétion des protéines labiles hépatiques. Toutefois la similitude n'est pas complète : pour la consommation optimale de lysine les valeurs se rapprochent beaucoup du lot témoin, ce qui n'était pas le cas au niveau du foie. Peut-on en déduire qu'au cours de la réplétion qui suit le jeûne, l'animal reconstitue d'abord ses protéines labiles musculaires ? La question est sans réponse mais on peut souligner que l'excès

retentit fortement au niveau du muscle puisque la baisse des rapports Protéines/ADN et ARN/ADN est relativement plus accentuée qu'au niveau du foie.

2)- Acides aminés libres du muscle.-

Les observations concernant les teneurs en acides aminés libres du muscle sont rapportées dans le TABLEAU n° XVI.

- TABLEAU n° XVI -

Variation des acides aminés libres du muscle en fonction de la quantité de lysine de la ration $\mu\text{mol}/100\text{g}$

La quantité totale d'acides aminés libres du muscle est abaissée après la période de jeûne. Cependant cette baisse concerne surtout les acides aminés dispensables et de ce fait le rapport acides aminés indispensables/acides aminés dispensables (I/D) s'élève. Ce phénomène, déjà observé par ALLISON et coll. (1963), suggère que les animaux au cours de l'inanition totale utilisent une partie de leurs acides aminés non essentiels en tant que source énergétique. Dès la reprise de l'alimentation la quantité totale d'acides aminés remonte et ses valeurs dépassent même celles du lot témoin. Cette augmentation se fait surtout aux dépens des acides aminés dispensables, car les teneurs en acides aminés essentiels des muscles sont plus basses chez les animaux réalimentés que dans le lot de contrôle. De même, chez tous les animaux réalimentés les valeurs des rapports I/D sont plus faibles que dans le lot témoin. Encore faut-il noter que la diminution est la plus importante chez les animaux réalimentés avec 91mg de lysine/jour lot VI) qui présente à la fois les valeurs les plus élevées des rapports Protéines/ADN et ARN/ADN (TABLEAU n° XV) et la meilleure réplétion corporelle (TABLEAU n° VII). Ces aspects peuvent être interprétés comme des témoins de l'intensité de l'anabolisme protéique tissulaire.

Variation des acides aminés libres * du muscle en fonction de la quantité de Lysine de la Ration $\mu\text{Mol}/100\text{g}$

REALIMENTATION : 96 h.								
ACIDES AMINES	LOT I : Témoin	LOT II : Dépétion 72h.	LOT III : Caséine ** seul	LOT IV : Lys:45,4mg	LOT V Lys:68,1mg	LOT VI Lys : 90,5mg	LOT VII Lys: 113,5mg	LOT VIII Lys : 136,2mg
ARGININE.....	23,0	23,6	29,0	20,9	27,0	21,7	24,8	25,9
HISTIDINE	31,2	24,0	32,4	29,2	35,7	28,3	32,4	33,0
ISOLEUCINE.....	11,0	13,0	10,0	8,1	9,6	8,6	8,5	10,5
LEUCINE.....	21,1	19,0	16,5	13,3	15,8	16,4	13,9	17,9
LYSINE	63,5	47,4	80,4	54,7	63,5	60,0	79,2	78,1
METHIONINE.....	7,4	7,6	6,8	5,4	6,1	6,1	5,8	3,9
TRÉONINE.....	13,9	10,6	10,5	9,7	10,7	10,2	9,9	9,5
THREONINE	103,1	55,5	57,0	55,1	72,3	55,9	67,3	65,8
VALINE.....	21,8	19,0	16,6	16,4	18,1	19,5	16,7	19,8
ALANINE.....	379,1	195,3	356,6	331,5	387,1	324,6	394,4	402,8
ACIDE GLUTAMINIQUE.....	92,6	136,5	105,4	100,7	101,3	89,7	122,7	111,6
GLYCINE.....	383,6	401,5	344,7	597,3	609,8	645,0	642,6	536,6
SERINE.....	195,2	95,0	171,8	181,1	206,6	187,5	204,9	198,1
TYROSINE.....	18,8	17,5	13,8	12,8	16,6	13,5	15,8	15,2
ACIDES AMINES ESSENTIELS	296,0	219,7	259,2	212,8	258,8	226,6	258,5	264,4
ACIDES AMINES NON ESSENTIELS	1069,3	845,8	992,3	1223,4	1321,4	1260,3	1380,4	1264,3
TOTAL	1365,3	1065,5	1251,5	1436,2	1580,2	1486,9	1638,9	1528,7

* Le Tryptophane et l'Asparagine n'ont pas été déterminés; la Glutamine et l'Acide Aspartique n'ont pas été pris en considération

** La totalité de la Lysine (90,8mg) provient de la Caséine.

Pris individuellement parmi les acides aminés essentiels , on voit que la teneur basse des muscles en thréonine consécutive au jeûne persiste après la reprise de l'alimentation. Par contre, on peut observer une certaine tendance à l'accumulation de lysine dans les lots qui ont eu un apport excessif de cet acide aminé (lots VII et VIII).

Parmi les acides aminés dispensables, l'augmentation de glycine est à signaler chez tous les animaux réalimentés avec des repas protéiques qui contenaient des acides aminés libres.

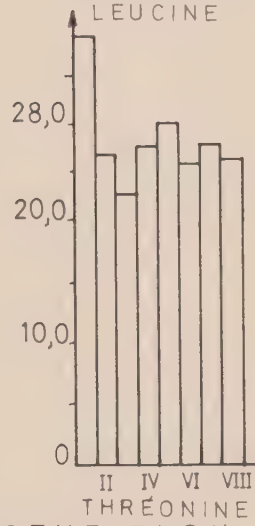
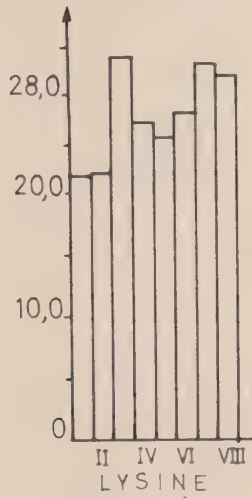
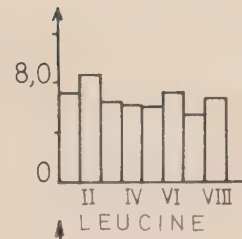
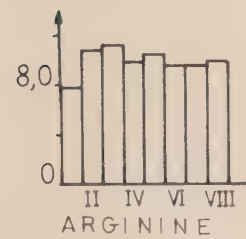
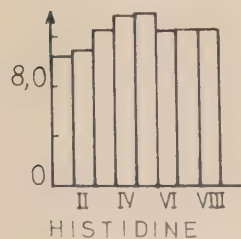
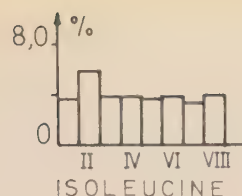
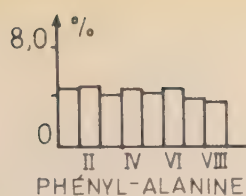
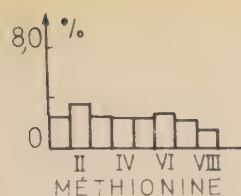
Pour pouvoir interpréter les éventuelles modifications de l'aminogramme musculaire, nous avons étudié séparément les variations individuelles de chacun des acides aminés essentiels et non essentiels les exprimant en pourcentage des quantités totales. Les résultats figurent dans le GRAPHIQUE n° 10.

- GRAPHIQUE n° 10-

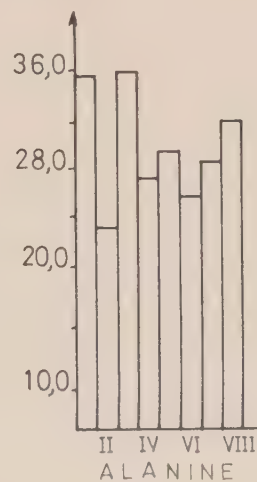
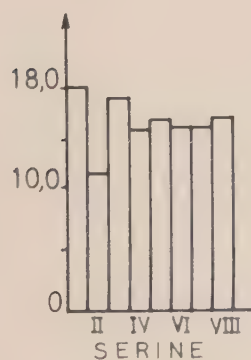
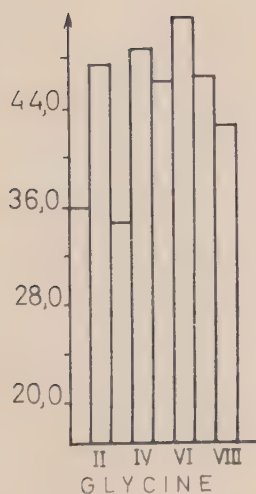
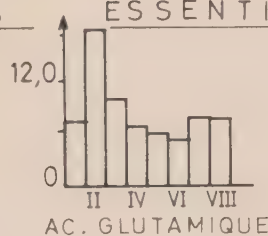
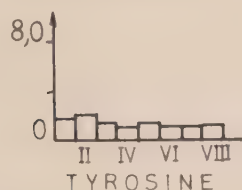
Variation des profils des acides aminés libres du muscle en fonction de la quantité de lysine de la ration. Chacun des acides aminés est exprimé en p.100 de la quantité totale respectivement d'acides aminés indispensables et dispensables

A l'exception de la thréonine, la sérine et l'alanine dont le taux abaissé par le jeûne ne se relève pas, tous les autres acides aminés présentent des hausses plus ou moins importantes. Nos résultats confirment les observations des auteurs précités. La réalimentation, indépendamment de l'apport alimentaire de lysine, rétablit pratiquement le profil des acides aminés qu'on observe dans le lot témoin sauf pour trois acides aminés: la thréonine, la lysine et la glycine.

Le pourcentage faible de thréonine qu'on remarque après la réalimentation ne semble pas lié à l'ingestion des doses ex-



ACIDES AMINÉS ESSENTIELS^{xx}



ACIDES AMINÉS NON ESSENTIELS^{xx}

- GRAPHIQUE N°10 -

Variation des profils des Acides Aminés libres du Muscle en fonction de la quantité de Lysine de la ration.^x

x- Les numéros de I à VIII correspondent aux différents Lots.

xx- Chaque acide aminé est exprimé en pourcentage du total partiel des acides aminés essentiels d'une part et des acides aminés non essentiels d'autre part.

cessives de lysine, car il est similaire chez tous les animaux. Il témoigne plutôt d'une déficience alimentaire en cet acide aminé et, de ce fait, la thréonine serait le facteur limitatif de la protéinogenèse musculaire. On retrouve donc le même phénomène signalé au chapitre précédent, relatif aux variations de l'acidoaminémie plasmatique. On peut noter une tendance à la hausse du pourcentage de lysine avec l'augmentation de la consommation de cet acide aminé. Ce phénomène, plus net au niveau du muscle que dans le plasma, traduit une accumulation de cet acide aminé dans le muscle due à la fois au manque d'utilisation probable de l'excès de lysine par suite du déficit en thréonine.

Ces observations prennent tout leur sens si on les confronte aux variations de la valeur des rapports Protéines/ADN et ARN/ADN dans le muscle. Alors que les pourcentages de thréonine après la réalimentation varient peu et ne semblent pas avoir des relations directes avec les rapports précités, ces derniers semblent être en relation avec l'ingestion de lysine car c'est avec l'apport le plus équilibré (lots V et VI) qu'on observe à la fois la moindre accumulation de lysine dans le muscle et que leurs valeurs sont les plus élevées. Au delà de ce seuil, les valeurs chutent et en même temps on assiste à une accumulation de lysine musculaire. Ces observations confirment, dans une certaine mesure, celles de PAWLAK et PION (1969) qui signalent une accumulation de lysine plus importante dans le muscle que dans le plasma au cours de surcharges alimentaires de cet acide aminé. Le phénomène est moins net dans nos expériences du fait, probablement, des conditions expérimentales utilisées (alimentation séparée) et aussi du laps de temps important (24 heures) écoulé entre le dernier repas protéique déséquilibré et le prélèvement des échantillons. En outre, nous ne saurions souscrire à l'interprétation de cette accumulation que donne ces auteurs. Pour eux, cette lysine accumulée est disponible avec possibilité d'utilisation. Pour nous

il y a impossibilité d'utilisation comme en témoigne l'évolution des rapports Protéines/ADN et ARN/ADN du muscle (TABLEAU n° XV). En tout état de cause, l'administration d'un excès de lysine se reflète mieux au niveau du muscle que dans le plasma, son accumulation étant plus importante dans le premier que dans le second.

L'augmentation du pourcentage de glycine aussi bien dans le muscle que dans le plasma qu'on observe chez tous les animaux réalimentés avec des mélanges d'acides aminés est due, en grande partie, au fait que la glycine constituait dans ces mélanges une des sources principales d'acides aminés non essentiels.

B)- CAS DE LA METHIONINE -

1)- Constituants musculaires -

Le TABLEAU n° XVII rend compte de la teneur des muscles en Protéines, ADN et ARN ainsi que des rapports Protéines/ADN et ARN/ADN en fonction de la quantité de méthionine de la ration.

- TABLEAU n° XVII -
Contenu du muscle en protéines, ADN et ARN en fonction de la
quantité de méthionine de la ration mg/g

Comme dans le cas de la lysine, la teneur des muscles en Protéines, ADN et ARN, variable d'un lot à l'autre ne semble pas liée aux conditions expérimentales. Par contre, les variations de la valeur des rapports Protéines/ADN et ARN/ADN gardent toute leur signification. On retrouve la baisse de ces rapports après la période de déplétion, notamment pour le rapport ARN/ADN. Cela peut s'interpréter comme une moindre participation du cytoplasme du muscle aux pertes d'azote corporel au cours du jeûne. D'autre part, il apparaît que les variations des rapports Protéines/ADN et

Contenu du muscle en protéines, ADN,ARN en fonction
de la quantité de méthionine de la ration
(mg/g)

Lots	Protéines	ADN	ARN	<u>Protéines</u> ADN	<u>ARN</u> ADN
I- <u>TEMOIN</u>	206	0,57	1,52	361	2,67
II- <u>DEPLETION</u> :72 heures	229	0,63	1,31	363	2,68
III- <u>REPLETION</u> :96 heures Soja seul:180 mg N/j Méthionine:27 mg/j	197	0,56	1,47	352	2,63
IV- Méthionine: 13,5 mg/j	219	0,64	1,54	342	2,41
V- Méthionine: 20,3 mg/j	203	0,59	1,58	344	2,67
VI- Méthionine: 27,1 mg/j	222	0,60	1,60	370	2,67
VII- Méthionine: 33,8 mg/j	207	0,56	1,52	370	2,71
VIII- Méthionine: 40,6 mg/j	212	0,53	1,55	400	2,92
IX- Méthionine: 54,1 mg/j *	-	0,42	1,23	-	2,93
X- Méthionine: 81,2 mg/j	202	0,53	1,54	381	2,90
XI- Méthionine: 108,2 mg/j	196	0,56	1,50	350	2,68
XII- Méthionine: 135,3 mg/j	183	0,53	1,29	345	2,43

* Pour des raisons techniques le dosage des protéines n'a pas été effectué

ARN/ADN qu'on observe après la période de réalimentation dépend des quantités de méthionine consommées. Au fur et à mesure que l'apport quotidien de méthionine est plus important et cela jusqu'à une quantité de 41 mg de méthionine par jour, les valeurs de ces rapports augmentent. Puis elles se maintiennent en plateau jusqu'à une consommation quotidienne de 81 mg de méthionine (lot X). C'est seulement pour l'apport excessif de 135mg de mé-

thionine (lot XII) qu'on remarque une baisse importante des rapports Protéines/ADN et ARN/ADN. Cette évolution rappelle celle observée au niveau de l'azote labile du foie (TABLEAU n° XII). Il est bien connu (HARPER et ROGERS, 1965) que dans des conditions d'alimentation habituelle (alimentation mixte) l'administration en excès d'un acide aminé entraîne une intensification marquée du catabolisme protéique. Il semble, dans le cas de la méthionine en excès, que la distribution de nourriture en alimentation séparée ralentit ce processus, sans toutefois l'enrayer. Comme les doses les plus élevées de méthionine entraînent une baisse des rapports Protéines/ADN et ARN/ADN plus importante dans le tissu musculaire que dans le foie, il est probable que l'effet catabolisant de l'excès de méthionine, tout comme pour la lysine, se manifeste d'abord à la périphérie.

2)- Acides aminés libres du muscle.-

Les résultats concernant la teneur du muscle en acides aminés libres figurent dans le TABLEAU n° XVIII.

- TABLEAU n° XVIII -

Variation des acides aminés libres du muscle en fonction de la quantité de méthionine de la ration $\mu\text{mol}/100\text{ g}$

Comme dans l'expérience précédente avec la lysine, le jeûne entraîne une baisse de la quantité totale d'acides aminés libres du muscle, qui touche surtout les acides aminés dispensables et, de ce fait, la valeur du rapport I/D est augmenté. La réalimentation conduit à une remontée des acides aminés musculaires, dont la quantité dépasse même celle du lot témoin. Cependant cette augmentation porte essentiellement sur les acides aminés dispensables. La teneur en acides aminés essentiels revient pour la plupart des lots au niveau de celle du lot témoin, cependant dans

Variation des Acides Aminés libres * du muscle en fonction de la quantité de Méthionine de la Ration $\mu\text{Mol}/100\text{g}$

ACIDES AMINÉS	LOT I : Témoin	LOT II Déplétion 72h	R E A L I M E N T A T I O N 96 h.							
			LOT III* Soja seul	LOT IV: Met:13,5	LOT V : Met: 20,3	LOT VI Met :27,1	LOT VII Met:33,8	LOT VIII Met:40,6	LOT X Met:81,3	LOT XI Met:108,2
ASPARAGINE.....	21,4	21,1	21,3	24,4	27,1	26,5	26,5	13,4	26,5	27,6
HISTIDINE.....	26,1	20,7	22,3	31,3	33,1	33,2	25,1	15,3	34,2	30,3
ISOLEUCINE.....	9,2	16,4	8,3	9,9	11,5	12,5	8,6	4,9	19,7	17,5
LEUCINE.....	16,1	18,6	13,5	16,3	18,7	21,2	14,8	7,2	41,7	36,0
LYSINE.....	63,8	55,2	59,3	70,7	71,5	73,0	50,7	28,2	38,9	36,3
METHIONINE.....	6,7	7,1	5,2	5,7	7,3	9,1	4,3	4,0	10,5	12,3
PHENYLALANINE.....	10,1	12,9	9,0	9,0	9,6	13,0	8,3	9,9	23,5	22,9
THREONINE.....	87,8	46,9	46,5	59,8	60,6	53,0	44,9	28,3	30,9	36,1
VALINE.....	18,5	24,1	17,2	16,9	15,1	24,1	17,7	11,0	30,9	29,9
ALANINE.....	336,9	201,7	280,8	250,9	366,0	370,4	328,9	335,9	350,3	430,1
ACIDE GLUTAMIQUE.....	112,0	176,2	95,0	118,7	106,7	98,5	82,2	99,3	98,6	96,6
GLYCINE.....	488,4	369,2	399,7	403,0	475,8	656,2	618,4	686,6	533,0	565,2
SERINE.....	204,9	83,4	159,9	187,3	195,5	199,0	177,7	178,4	140,5	166,4
TYROSINE.....	16,3	15,9	11,9	11,5	13,5	14,8	13,7	7,3	26,1	22,9
ACIDES AMINÉS ESSENTIELS.....	259,7	223,0	202,6	244,0	254,5	265,6	200,9	121,2	256,8	252,6
ACIDES AMINÉS NON ESSENTIELS.....	1158,5	866,4	947,3	971,4	1157,5	1338,9	1220,9	1307,5	1148,5	1282,6
TOTAL	1418,2	1089,4	1149,9	1215,4	1412,0	1604,5	1421,8	1428,7	1405,3	1535,2

* Le Tryptophane et l'Asparagine n'ont pas été déterminés; la Glutamine et l'Acide Aspartique n'ont pas été pris en considération.

** La totalité de la Méthionine (27,1mg) provient du soja.

certains cas - lot VII (33 mg méthionine/jour) et lot VIII (41mg méthionine/jour) elle demeure abaissée respectivement de 23 et 53 p.100. Pour des raisons techniques on n'a pas pu déterminer les acides aminés chez les lots qui avaient consommé 54 mg et 135mg de méthionine par jour (lots IX et XII). Il est donc difficile de se prononcer sur la portée de cette baisse et cela d'autant plus que les lots X (81mg méthionine) et XI (108 mg méthionine) présentent des teneurs en acides aminés essentiels voisines de celles du lot témoin. L'évolution du rapport "Acides aminés indispensables/Acides aminés dispensables "(I/D) fournit certaines informations. Les valeurs de ce rapport s'abaissent avec la consommation de méthionine et cela jusqu'à l'ingestion de 41mg/jour. Par la suite elles augmentent mais sans dépasser celles du lot témoin. Cette évolution correspond à celle des rapports Protéines/ADN et ARN/ADN du muscle (TABLEAU n° XVII). Ces faits étayaient nos suppositions antérieures à savoir que l'alimentation séparée ralentit le catabolisme protéique induit par un excès de méthionine.

Si la baisse des acides aminés essentiels qu'on constate dans les lots VII (34 mg méthionine/jour) et VIII (41mg méthionine/jour) affecte pratiquement tous les acides aminés essentiels, deux acides aminés sont particulièrement touchés tout au long de l'expérience : la thréonine et la lysine. Cependant la cinétique de leur diminution n'est pas similaire. Après la période de réalimentation la quantité de thréonine libre du muscle est toujours plus basse que celle du lot témoin. D'autre part, au fur et à mesure que la quantité de méthionine ingérée augmente, la thréonine diminue davantage. Il y a là une différence par rapport à ce que nous avons remarqué chez les animaux réalimentés avec un apport excessif de lysine, chez lesquels, le taux de thréonine au début de la réalimentation demeurait abaissé et constant et cela indépendamment de la quantité de lysine consommée par l'animal.

La quantité de lysine musculaire ne commence à diminuer qu'au delà d'une consommation quotidienne de 34 mg de méthionine.

Contrairement à la thréonine et à la lysine les autres acides aminés indispensables ont une tendance à accroître leur concentration dans le muscle en fonction des quantités de méthionine ingérées.

La sérine diminue progressivement avec l'augmentation de la consommation de méthionine, le phénomène est contraire pour l'alanine, la glycine et la tyrosine.

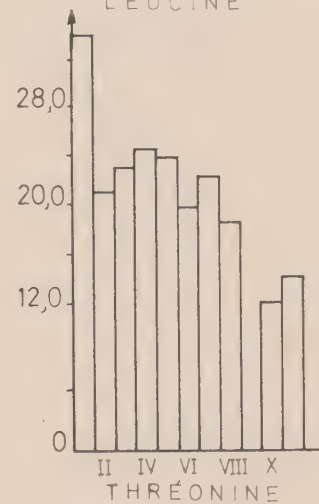
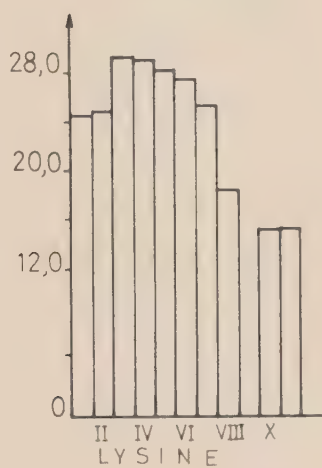
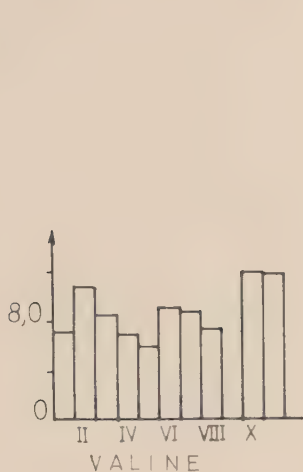
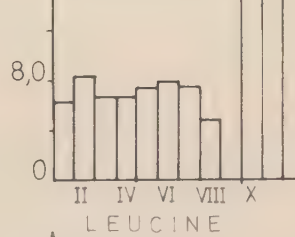
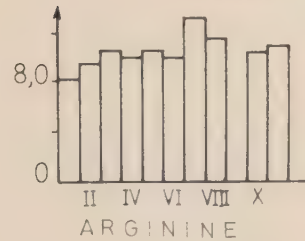
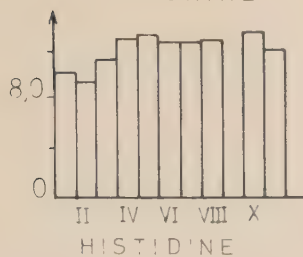
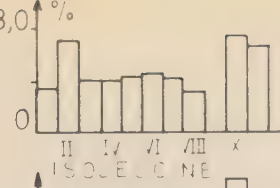
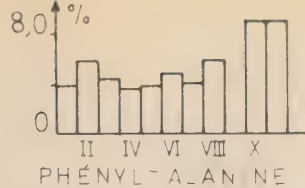
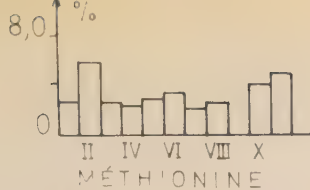
Ces modifications sont mises en évidence par l'étude des profils des acides aminés essentiels et non essentiels du muscle, exprimés en pourcentage par rapport aux quantités totales (GRAPHIQUE n° 11).

- GRAPHIQUE n° 11 -

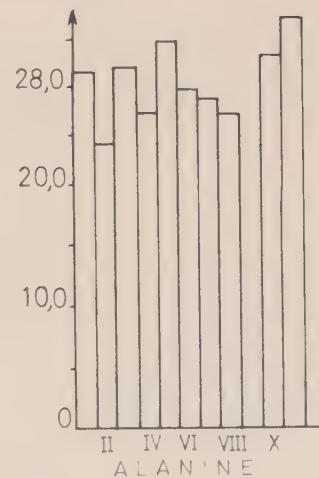
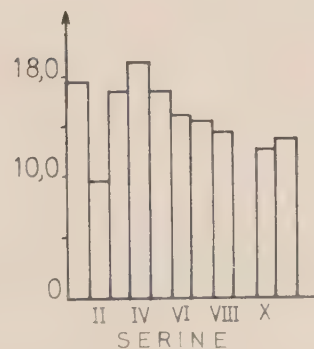
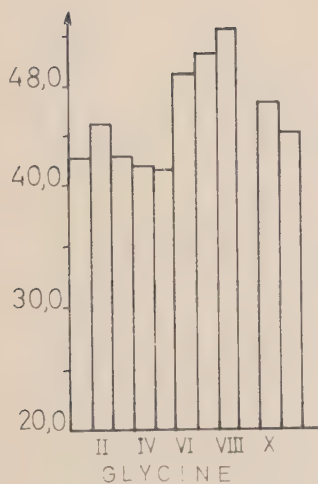
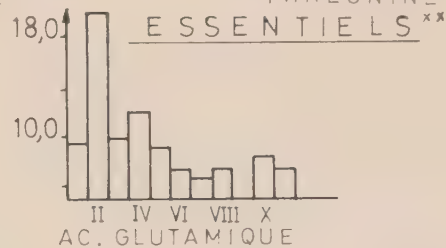
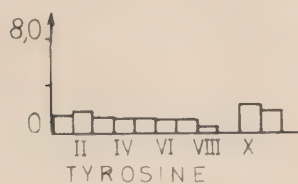
Variation des profils des acides aminés libres du muscle en fonction de la quantité de méthionine de la ration. Chacun des acides aminés est exprimé en p.100 de la quantité totale respectivement d'acides aminés indispensables et dispensables

Pour une même consommation de méthionine, la baisse de la thréonine est plus précoce que celle de la lysine, les variations de ces deux acides aminés allant ensuite de pair. Au delà de la dose journalière de 81 mg de méthionine (lot X) avec laquelle la thréonine et la lysine atteignent leur niveau minimum, la leucine, la phénylalanine, la valine et, dans une moindre mesure, la méthionine augmentent leur proportion dans la quantité totale des acides aminés indispensables du muscle.

Le GRAPHIQUE n° 12 traduit cette évolution en corrélation avec les variations des rapports Protéines/ADN et ARN/ADN du



ACIDES AMINÉS

ACIDES AMINÉS NON ESSENTIELS^{xx}

- GRAPHIQUE N°11 -

Variation des profils des Acides Aminés libres du Muscle en fonction de la quantité de Méthionine de la ration.^x

x- Les numéros de I à VII, puis de X à XI correspondent aux différents Lots.

xx- Chaque acide aminé est exprimé en pourcentage du total partiel des acides aminés essentiels d'une part et des acides aminés non essentiels d'autre part.

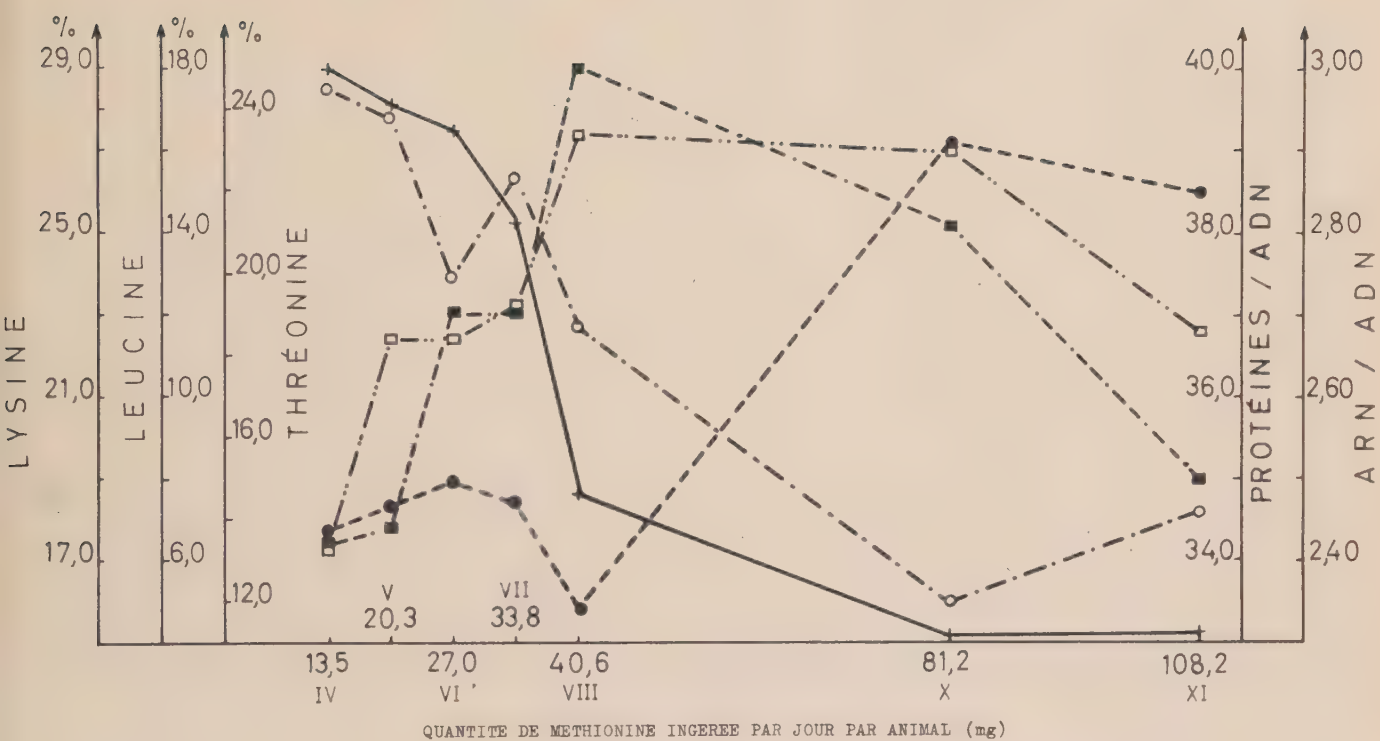
muscle (GRAPHIQUE n°12). Les ordonnées se rapportent aux variations exprimées en pourcentage de thréonine, lysine et de leucine

- GRAPHIQUE n° 12 -

Variation de la thréonine, de la lysine et de la leucine ainsi que des rapports Protéines/ADN et ARN/ADN du muscle en fonction de la quantité de méthionine de la ration. Les acides aminés sont exprimés en p.100 de la quantité totale d'acides aminés essentiels du muscle

ne (à gauche) ainsi que celles des rapports Protéines/ADN et ARN/ADN (à droite) ; sur l'abscisse figure la consommation quotidienne de méthionine au cours de la période de réalimentation. La leucine peut être considérée comme représentative de l'ensemble des acides aminés essentiels qui augmentent avec un apport excessif de méthionine. Au delà de 81 mg de méthionine par jour la baisse des rapports Protéines/ADN et ARN/ADN coïncide avec l'augmentation de la leucine libre. Or, la diminution du pourcentage de thréonine et de lysine est plus précoce et s'observe déjà avec 34 mg de méthionine par jour. Cette baisse n'a pas de répercussions sur le pourcentage de leucine, bien plus elle coïncide avec le maximum de synthèse protéique musculaire puisque les valeurs des rapports Protéines/ADN et ARN/ADN sont alors les plus élevées. Cette situation dure jusqu'à une consommation quotidienne de 81 mg de méthionine pour laquelle les taux de thréonine et de lysine libres musculaires atteignent leur plus bas niveau.

L'apport de lysine dans la ration étant suffisant, la baisse de lysine ne peut être interprétée que comme une indication d'une utilisation progressive, limitée par la suite par la déficience d'un autre acide aminé essentiel. Comme nous l'avons signalé l'apport alimentaire de thréonine est insuffisant. Le fait que le pourcentage de cet acide aminé diminue d'autant plus que la protéinogénèse est plus active indique que nos conditions expérimentales favorisent son utilisation maximale, tout au moins au ni-



- GRAPHIQUE N°12

Variation de la Lysine, de la Leucine, de la Thréonine et des Rapports :
PROTEINES/ADN, ARN/ADN dans le Muscle, en fonction de la quantité de Méthionine
de la ration.^x

+ LYSINE ● LEUCINE ○ THREONINE ■ PROTEINES/ADN □ ARN/ADN

x- Les valeurs des acides aminés sont exprimées en pourcentage du total des
acides aminés essentiels.

veau du muscle. On peut donc supposer que la thréonine est limitative pour la lysine, cependant les preuves expérimentales manquent. En tout état de cause il est néanmoins évident, que ces deux acides aminés sont limitants pour la synthèse protéique musculaire, car c'est quand ils atteignent leur niveau le plus bas que commence la chute lente des rapports Protéines/ADN et ARN/ADN du muscle de même que l'élévation du pourcentage de leucine. Cette augmentation, comme celle des autres acides aminés essentiels, témoigne d'une accumulation donc d'une inutilisation.

Reste le cas de la plus forte consommation de méthionine laissant présumer un début de catabolisme protéique. Cet excès ne semble pas jouer de rôle par lui-même. Ce qui compte comme indicateur est l'éventuelle augmentation du rapport des "Acides aminés indispensables" (méthionine (I/M) or les faibles variations des valeurs de ce rapport sont les suivantes : 0,38 chez le témoin, 0,12 dans le lot VIII recevant 41 mg méthionine/jour et 0,20 dans le lot XI ingérant 108 mg méthionine/jour.

L'élévation du pourcentage d'alanine a pour nous la même signification que dans le cas des lots réalimentés avec des apports différents de lysine, à savoir qu'elle est due aux quantités importantes d'énergie consommées par les animaux qui ingèrent les surcharges de méthionine. La consommation du surplus d'énergie serait aussi responsable de la quantité importante d'acides aminés non dispensables qu'on observe dans le muscle et qui témoigne de leur disponibilité à des buts de synthèse protéique. D'autre part, la baisse de sérine peut être liée à la consommation excessive de méthionine, la sérine étant nécessaire au catabolisme normal de la méthionine comme il a été dit précédemment. La glycine qu'on trouve à des taux très élevés pour les consommations normales de méthionine a des tendances nettes à la baisse quand l'ingestion de méthionine devient excessive, or la glycine est

le précurseur naturel de la sérine dans l'organisme (FRUTTON et SIMMONS, 1959).

L'ensemble de ces observations vient à l'appui de l'hypothèse que nous avons suggérée dans le chapitre précédent, à savoir que le rat placé en alimentation séparée après jeûne prolongé est capable de supporter l'ingestion excessive de méthionine, par le déclenchement d'une réponse de type "insuline". Celle-ci permettrait d'une part, l'augmentation de l'ingéré calorique (glucides) et d'autre part, abaisserait les acides aminés plasmatiques en favorisant leur transfert et leur fixation au niveau du muscle.

Ces notions conduisent à comparer l'évolution de l'aminocidémie et des acides aminés libres du muscle. Les variations des profils des acides aminés sont exprimées en pourcentage de chacun des acides aminés indispensables (GRAPHIQUE n° 13) et dispensables (GRAPHIQUE n° 14) respectivement par rapport à leur quantité totale. Les colonnes blanches représentent les acides

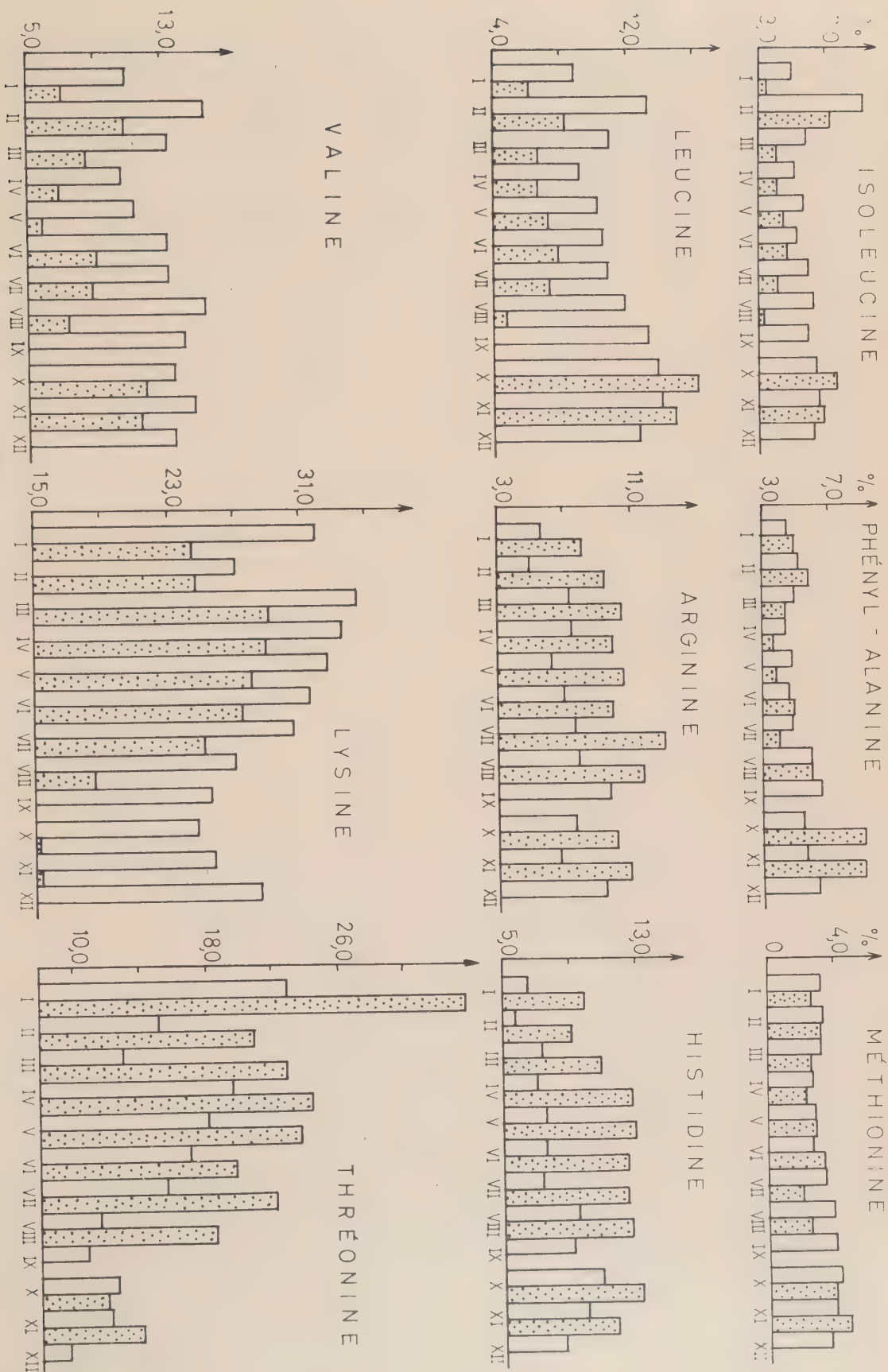
- GRAPHIQUE n° 13 -

Variation des acides aminés libres indispensables, plasmatiques et musculaires, en fonction de la quantité de méthionine de la ration. Les acides aminés sont exprimés en p.100 de la quantité totale d'acides aminés indispensables

- GRAPHIQUE n° 14 -

Variation des acides aminés dispensables libres plasmatiques et musculaires en fonction de la quantité de méthionine de la ration. Les acides aminés sont exprimés en p.100 de la quantité totale d'acides aminés dispensables

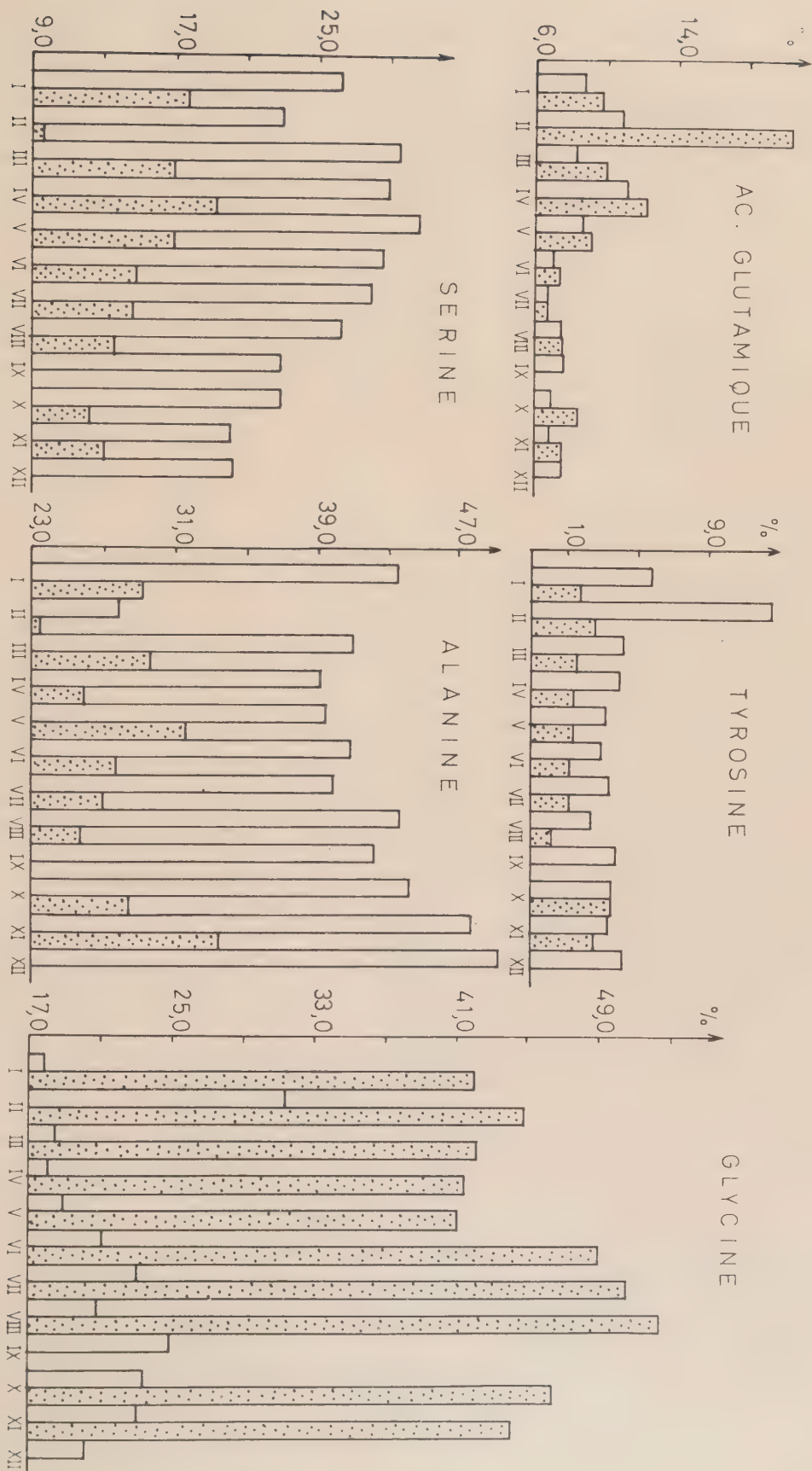
aminés plasmatiques, les colonnes pointillées correspondent aux acides aminés du muscle. Les acides aminés musculaires des lots IX (54 mg méthionine/jour) et XII (135mg méthionine/jour) manquent, les dosages n'ayant pu être effectués.



- GRAPHIQUE N° 13 -

Variation des Acides Aminés libres essentiels, plasmatiques et musculaires, en fonction des quantités de Méthionine de la ration.

- Valeurs exprimées en % du total des acides aminés indispensables.
 - Les colonnes blanches représentent les acides aminés plasmatiques.
 - Les colonnes pointillées représentent les acides aminés musculaires.
- L'analyse n'a pas été faite pour les lots IX et XII.



- GRAPHIQUE N°14 -

Variation des Acides Aminés Libres non essentiels, plasmatiques et musculaires, en fonction des quantités de Méthionine de la ration.

- Valeurs exprimées en % du total des acides aminés non essentiels.
- Les colonnes blanches représentent les acides aminés plasmatiques.
- Les colonnes pointillées représentent les acides aminés musculaires.
- L'analyse n'a pas été faite pour les Lots IX et XII.

Le parallélisme de l'évolution des profils des acides aminés libres plasmatiques et musculaires est évident. Toutefois, la baisse de la thréonine et de la lysine, aussi bien que l'augmentation de la leucine, de la phénylalanine, de la valine et de la méthionine sont plus évidentes dans le muscle que dans le plasma. Il en est de même pour les variations de la sérine.

Lorsqu'on utilise la méthode de déplétion-réplétion, les acides aminés libres du muscle sont un meilleur test que l'acido-aminémie pour l'étude de l'anabolisme et du catabolisme protéique, ainsi que pour celle du déséquilibre des acides aminés par défaut ou par excès.

La baisse des acides aminés essentiels du plasma précède, c'est-à-dire qu'elle se manifeste pour des doses plus faibles de méthionine, celle des acides aminés indispensables du muscle et cette dernière est plus prolongée. Le phénomène contraire s'observe, car le début du catabolisme protéique se manifeste d'abord au niveau des acides aminés essentiels musculaires avant de se refléter au niveau du plasma.

Dans notre cas précis, l'étude comparative et concomitante de l'acido-aminémie et des acides aminés libres du muscle permet de penser que l'excès de méthionine conduit à une réaction de type "insuline". C'est elle qui est probablement responsable de la meilleure tolérance dont fait preuve l'animal à l'égard d'un excès de méthionine.

- CONCLUSION -
=====

Lorsque des rats réalimentés en alimentation séparée, après un jeûne prolongé, ingèrent un apport en acides aminés déséquilibré par défaut ou par excès de lysine ou de méthionine, on

observe des variations dans la composition du muscle et dans sa teneur en acides aminés libres. Ces modifications varient selon l'acide aminé essentiel étudié.

1)- Après la période de déplétion, les valeurs des rapports Protéines/ADN et ARN/ADN baissent dans les muscles de tous les animaux. Après la réalimentation, les valeurs de ces rapports augmentent en fonction de l'apport en lysine ou en méthionine et cela jusqu'à une consommation optimum de chaque acide aminé (91 mg pour la lysine et 41 mg pour la méthionine).

L'ingestion d'un excès de lysine entraîne une diminution des rapports Protéines/ADN et ARN/ADN, qui est d'autant plus marquée que l'excès de lysine est plus important.

Lors de la consommation d'un excès de méthionine, ce phénomène est plus estompé. La baisse des valeurs de ces rapports ne s'amorce qu'à partir de l'ingestion de 81 mg méthionine/jour et ne se poursuit que lentement pour des doses supérieures.

2)- Le jeûne prolongé entraîne une diminution des acides aminés libres du muscle, qui touche surtout les acides aminés dispensables. De ce fait, la valeur du rapport I/D augmente. Lors de la réalimentation, et cela indépendamment de l'insuffisance ou de l'excès de l'apport en lysine ou en méthionine, la quantité totale des acides aminés non essentiels revient à des valeurs proches de celles de la période qui précédait le jeûne; le rapport I/D diminue en conséquence.

Sauf pour la thréonine, dont on observe une baisse importante, la réalimentation avec des apports insuffisants ou excessifs de lysine n'entraîne pas de modifications importantes dans les profils des acides aminés libres du muscle. Cela laisse

présumer que la diminution de la thréonine est due avant tout à un apport alimentaire insuffisant.

La réalimentation avec des quantités variables de méthionine influence la teneur des acides aminés essentiels du muscle qui diminue . La baisse est surtout importante pour une ingestion de 41 mg de méthionine par jour. Celle-ci touche particulièrement la thréonine et la lysine. La quantité de thréonine musculaire des lots réalimentés ne rejoint jamais celle du lot témoin, mais bien plus elle continue à diminuer à mesure que l'apport en méthionine augmente. Quant à la lysine, elle reste stationnaire jusqu'à un apport de 34 mg méthionine par jour, puis elle amorce une diminution qui va de pair avec celle de la thréonine. Il apparaît donc que pour la même consommation de méthionine la baisse de la thréonine est plus précoce que celle de la lysine. Alors que la thréonine et la lysine atteignent leur niveau minimum (pour une ingestion de 81 mg méthionine/jour), la leucine, la phénylalanine, la valine et dans une moindre mesure la méthionine augmentent leur proportion dans la quantité totale des acides aminés indispensables du muscle. Or la diminution la plus forte des quantités totales d'acides aminés essentiels et surtout celle de la thréonine et de la lysine coïncide avec l'augmentation des rapports Protéines/ADN et ARN/ADN du muscle . Au delà de ce seuil (81 mg de méthionine par jour) l'augmentation du pourcentage des acides aminés essentiels du muscle autres que la thréonine et la lysine s'accompagne d'une chute lente mais persistante de la valeur des rapports précités.

Cela indique, d'une part, que l'alimentation séparée favorise l'utilisation maximum des acides aminés essentiels au niveau du muscle malgré un apport excessif de méthionine et, d'autre part, qu'il y a de fortes présomptions pour que la thréonine et la lysine soient des facteurs limitants de ce processus.

En outre, nos observations fournissent des indications sur l'intensification du catabolisme musculaire qui accompagne les surcharges les plus élevées de méthionine.

3)- Il existe un étroit parallélisme entre les profils des acides aminés libres du muscle et du plasma. Celui-ci prend toute sa signification lors de la réalimentation avec des apports variables de méthionine. Toutefois, les phénomènes sont plus marqués dans le muscle que dans le plasma aussi bien pour la baisse des acides aminés indispensables, notamment de la thréonine et de la lysine, que pour l'augmentation du pourcentage de leucine, de la phénylalanine et de la valine qu'on observe avec les doses les plus élevées de méthionine.

Ce parallélisme met en évidence une réaction de type "insuline". Celle-ci permet le transfert des acides aminés plasmatiques au muscle et leur utilisation maximum dans ce tissu. Elle est probablement le principal responsable de la meilleure tolérance dont fait preuve l'animal à la consommation excessive de méthionine.

*

* *

*

- RESUME ET CONCLUSIONS GENERALES -

Le foie est l'organe qui réagit le plus rapidement aux variations de l'ingéré protéique : sa masse diminue en cas de sous-nutrition azotée et augmente avec des régimes hyperprotéiques. Le nombre des cellules hépatiques ne semble pas affecté par l'état de nutrition. Seul varie le "cytoplasme labile" c'est-à-dire l'ensemble "protéines + ARN + phospholipides". Ayant étudié ce phénomène, plusieurs auteurs ont défini une méthode d'appréciation de la valeur nutritionnelle des protides alimentaires basée sur la restauration des protéines hépatiques après inanition (totale ou protéique) ou après hépatectomie partielle. Le premier objet de cette thèse a été de rechercher chez le Rat l'influence possible des modalités de distribution de la nourriture sur la réplétion des protéines hépatiques après jeûne total.

On dispose de nombreuses données concernant l'influence de la quantité ou de la qualité des protides alimentaires sur la réplétion de l'azote labile du foie. On est moins bien renseigné sur le rôle que jouent les rapports entre acides aminés essentiels, notamment lorsqu'il y a un déséquilibre par excès d'un seul amino acide. La seconde partie de cette thèse aborde ce problème.

Enfin la troisième et la quatrième partie le transposent respectivement aux constituants du sang et du muscle.

L'auteur met en oeuvre l'alimentation séparée. L'animal (le Rat) reçoit deux apports alimentaires distincts. Il ingère rapidement à 9 h du matin un repas protéique contrôlé en quantité et en qualité puis il dispose librement jusqu'au lendemain matin d'un aliment énergétique fournissant les calories glucidiques et lipidiques, les sels et les vitamines. Dans certains cas un régime mixte est utilisé à titre de témoin.

Le dispositif expérimental est le suivant : rats témoins sacrifiés au départ, rats sacrifiés après 72 heures de jeûne, lots expérimentaux comprenant les animaux réalimentés pendant 4 jours après jeûne puis sacrifiés.

On note les variations du poids vif ainsi que la libre consommation d'aliment énergétique puis, après sacrifice, on prélève le foie, le sang et le muscle aux fins de dosages biochimiques.

Les conclusions de ce travail sont résumées ci-dessous :

INFLUENCE DES MODALITES ALIMENTAIRES

Le mode d'administration de nourriture (régime mixte ou alimentation séparée) ne joue pas sur la restauration des protéines hépatiques après jeûne total. Seule compte la qualité de l'ingéré protéique (caséine, soja, arachide) apportant toujours la même quantité d'azote (180mg N/jour). Par contre, l'édification de réserves énergétiques, et notamment le dépôt de glycogène hépatique, sont plus importants avec l'alimentation séparée qu'avec les régimes mixtes et cela pour les trois types de protides étudiés. Il en va de même pour la reprise du poids corporel. Le phénomène spontané d'ajustement calorico-azoté favorise donc l'accumulation de réserves énergétiques utilisables pour la protéinogenèse musculaire ainsi qu'en témoignent la restauration du poids vif et le coefficient d'efficacité protéique.

INFLUENCE DU DESEQUILIBRE PORTANT SUR UN SEUL ACIDE AMINE

Pour étudier l'influence de l'équilibre des acides aminés sur la réplétion des constituants corporels après jeûne, l'auteur utilise également l'alimentation séparée avec trois modalités : repas protéique équilibré, repas présentant soit un déficit soit un excès d'un seul acide aminé. Ces variations ont porté dans un cas sur la lysine, dans l'autre cas sur la méthionine. Les constituants dosés ont été : N total, ARN, ADN, acides aminés libres, glycogène, lipides, eau. On a noté également la prise d'aliment énergétique et les variations du poids corporel.

CAS DE LA LYSINE

Le repas protéique représente 90 mg d'azote sous forme de caséine lactique et 90 mg sous forme d'un mélange d'acides

aminés de type "caséine" dans lequel varie la quantité de L lysine. Ainsi l'ingéré quotidien de lysine a varié de 45 à 136mg. On négligera ici de présenter les résultats après le jeûne de 72h pour n'envisager que les données obtenues après 96h de réalimentation.

La libre consommation du régime énergétique et la reprise du poids vif varient en fonction des quantités de lysine ingérée. Les meilleures performances s'obtiennent pour la dose quotidienne de 90mg de lysine. En deça ou au delà de cette quantité la valeur des paramètres étudiés diminue .

Au niveau du foie, l'ADN total exprimé par 100g de poids corporel ne varie pas et servira de dénominateur pour établir les rapports avec d'autres constituants hépatiques dont le total est également exprimé par 100g de poids vif. Tous les rapports étudiés "Glycogène/ADN", "ARN/ADN", "Protéines/ADN" et "Lipides/ADN" présentent la valeur maximale pour un ingéré de 90mg de lysine par jour. Des quantités inférieures ou supérieures entraînent la baisse des rapports précités. Autrement dit, dans le cas de la lysine l'excès est aussi préjudiciable que le déficit pour la restauration après jeûne des constituants hépatiques.

Au niveau du sang et par rapport aux témoins sacrifiés avant jeûne on note une baisse de la thréonine circulante chez les animaux réalimentés. Il est vraisemblable que l'apport en thréonine du repas protéique était inférieur au besoin. L'acidoémie est abaissée après 72 h de jeûne. Lors de la réalimentation elle s'élève en fonction des quantités de lysine offertes pour atteindre une valeur maximale correspondant à l'ingestion quotidienne de 90 mg de lysine. Pour des doses supérieures elle a tendance à baisser. En dehors de ces variations globales les rapports "A.A.indispensables/A.A. dispensables "(I/D) et "A.A. indispensables / lysine " (I/L) ne semblent pas influencer par la quantité de lysine consommée. Autrement dit la consommation d'un excès de lysine n'entraîne pas la concentration plasmatique de cet acide aminé. Il en va de même pour l'homéostasie glycémique malgré les variations du glycogène hépatique.

CAS DE LA METHIONINE

Dans cet essai le repas protéique comprend 90mg d'azote sous forme de farine de soja et 90mg sous forme d'un mélange d'acides aminés du type "soja" dans lequel varie la quantité de DL méthionine. De ce fait les doses de méthionine ingérées par l'animal se situaient entre 14 et 135 mg par jour.

La valeur des paramètres étudiés diffère selon la quantité de méthionine consommée. Le Rat réagit de la même manière au défaut de méthionine et au défaut de lysine, mais son comportement change lorsqu'il s'agit d'un déséquilibre par excès.

Lorsque l'ingestion de méthionine passe de 14mg à 54mg par jour, la libre consommation d'aliment énergétique augmente et la reprise du poids corporel s'améliore. Mais, pour des quantités supérieures à 54mg on n'obtient pas la "courbe en cloche" observée avec la lysine. Au contraire, la consommation énergétique continue à s'élever et la reprise du poids vif s'améliore encore.

Au niveau du foie, la valeur des rapports étudiés augmente lorsque l'apport de méthionine passe de 14 à 55 mg. Pour des doses supérieures, les rapports "Glycogène/ADN" et "Lipides/ADN" poursuivent leur progression alors que les rapports "Protéines/ADN" et "ARN/ADN" se stabilisent et même diminuent avec la dose la plus élevée de méthionine(135mg par jour).

Au niveau du sang et par rapport aux témoins sacrifiés avant le jeûne, une diminution de l'aminoacidémie s'observe aussi bien après inanition que chez les rats consommant plus de 40mg de méthionine par jour. Cette baisse porte surtout sur les A.A. indispensables (I), notamment la thréonine et la lysine, alors que le pourcentage des A.A. dispensables (II) accuse une tendance à la hausse sauf pour la sérine. Les variations de la méthionine circulante sont faibles. L'excès de cet acide aminé est sans influence sur l'homéostasie glycémique malgré l'augmentation très importante du glycogène hépatique due à une surconsommation énergétique.

Au niveau du muscle, au fur et à mesure que l'apport quotidien de méthionine devient plus important, la valeur des rapports "Protéines/ADN" et "ARN/ADN" augmente et cela jusqu'à une ingestion de 41mg de méthionine par jour. Puis, elle se maintient en plateau jusqu'à une consommation quotidienne de 81mg de méthionine. C'est seulement avec les apports plus élevés qu'on observe une diminution des rapports. Ce tableau rappelle les observations faites au niveau du foie. En ce qui concerne les acides aminés libres du muscle, la valeur du rapport I/D s'abaisse lorsque la consommation de méthionine passe de 14 à 41mg par jour avec une chute particulière de la lysine et de la thréonine. Pour des doses supérieures le rapport I/D augmente. Le parallélisme de l'évolution des acides aminés libres du muscle et du plasma est évident de même que la corrélation inverse qui unit les rapports "Protéines/ADN" ou "ARN/ADN" et le rapport I/D. Ces corrélations suggèrent l'existence d'une réaction de type "insuline" qui permet le transfert des acides aminés plasmatiques au muscle et leur utilisation maximale dans ce tissu.

Les conclusions suivantes découlent de ces observations.

- 1)- La réaction de l'organisme au déséquilibre alimentaire de lysine est identique en alimentation séparée et en alimentation mixte. La reprise de poids et la restauration des composés corporels sont également atteintes par le défaut et par l'excès de lysine. L'optimum correspond à un seuil d'ingestion de lysine. Les doses inférieures sont moins efficaces. Les doses supérieures diminuent l'appétit s'il s'agit de régimes mixtes ou la consommation spontanée de calories en alimentation séparée.
- 2)- Dans le cas de la méthionine, les choses diffèrent en fonction du mode de distribution de la nourriture. Le défaut de méthionine diminue toujours l'anabolisme et la restauration après jeûne. L'excès de cet amino acide dans un régime mixte rend l'animal anorexique et réduit ses possibilités anaboliques ce qui correspond à la notion classique de déséquilibre par excès d'un

acide aminé. En alimentation séparée, l'animal réagit à la surcharge de méthionine en augmentant sa consommation calorique, comportement qui accélère le catabolisme de l'acide aminé en excès. Il s'ensuit une meilleure reprise du poids vif et un dépôt accru des réserves énergétiques dans le foie (glycogène, lipides). L'anabolisme protéique demeure stable et ne fléchit que pour les très fortes surcharges de méthionine.

3)- L'emploi de l'alimentation séparée met l'accent sur le caractère spécifique du déséquilibre par excès dont l'effet varie en fonction de l'acide aminé considéré.

4)- Nos résultats expérimentaux recoupent les données de la littérature qui, selon d'autres modalités expérimentales, fixent le besoin quotidien du Rat à 90mg de lysine et à 40-50mg de méthionine.

La bibliographie de cette thèse compte 92 références dont plusieurs de date très récente.

*

* *

*

- B I B L I O G R A P H I E -
=====

- 1)- ABRAHAM J., CALET C., RERAT A., JACQUOT R. -

Solidarité des besoins énergétique et protéique de croissance; l'ajustement spontané de calories et de protéines.

C.R.Acad.Sci., 1961, 253, 2768-2770.

- 2)- ADDIS T., POO L.J. and LEW W. -

The quantities of protein lost by the various organs and tissues of the body during a fast.
J.Biol.Chem., 1936, 115, 111-116.

- 3)- ADDIS T., POO L.J. and LEW W.-

Protein loss from liver during a two day fast.
J.Biol.Chem., 1936, 115, 117-118.

- 4)- ADDIS T., POO L.J. and LEW W.-

The rate of protein formation in the organs and tissues of the body. I. After casein refeeding.
J.Biol.Chem., 1936, 116, 343-352.

- 5)- ALLISON J.B. and WANNEMACHER R.W.Jr.-

The concept of protein reserves.
Am.J.Clin.Nutrit., 1964, 14, 241-242.

- 6)- ALLISON J.B. and WANNEMACHER R.W. Jr.-

The concept and significance of labile and overall protein reserves of the body.
Am.J.Clin.Nutrit., 1965, 16, 445-452.

- 7)- ALLISON J.B., WANNEMACHER R.W. Jr. and BANKS W.L. Jr.-

Influence of dietary proteins on protein biosynthesis in various tissues.
Fed.Proc., 1963, 22, 1126-1130.

- 8)- ALLISON J.B., WANNEMACHER R.W. Jr., BANKS W.L. Jr. and WUNNER W.H.

The magnitude and significance of the protein reserves in rats fed at various levels of nitrogen.
J. Nutrit., 1964, 84, 383-388.

- 9)- ALLISON J.B., WANNEMACHER R.W. Jr., BANKS W.L. and GOMEZ-BRENES R.A.-

Dietary proteins correlated with ribonuclease ribonucleic acid and tissue proteins.
J.Nutrit., 1962, 78, 333-337.

- 9a)- ASHLEY J.H. and FISHER H.-

Protein reserves and muscle constituents of protein-depleted and repleted cocks.
Brit.J.Nutrit., 1967, 21, 661-670.

- 10)- ATWATER W.O. and BRYANT A.P. -

The chemical composition of American food materials.
U.S.Dept.Agr.Bull., 1903, 28.

- 11)- BLOCK R.J. and WEISS K.W. -

Amino Acid Handbook.
Charles C. Thomas Publisher, Springfield, Illinois, 1956.

- 12)- BOLLMAN J.L., FLOCK E.V., GRINDLAY J.H., MANN F.C and BLOCK M.A.

Action of glucose and insuline on free amino-acids of dehepatized dog.
Am.J.Physiol., 1953, 174, 467-470.

- 13)- BOURDEL G., ROBIN P., FORESTIER M. et ROBIN D. -

Etude de la tolérance au glucose chez le rat mâle en croissance. Variations en fonction de l'âge et du type de protéine incorporée dans le régime (caséine ou farine de soja) avec ou sans surcharge de méthionine.
Arch.Sci.Physiol., 1967, 21, 1-25.

- 14)- BURTON K. -

A study of the conditions and mechanism of the diphenylamine reaction for the colorimetric estimation of deoxyribonucleic acid.
Biochem.J., 1956, 62, 315-323.

15)- CALET C., JOUANDET C. et BARATOU J. -

Variation de la consommation spontanée d'énergie du poussin en fonction de la nature des matières azotées du régime.

Ann.Biol.anim.Bioch.Biophys., 1961, 1, 5-9.

16)- CAMPBELL R.M. and KOSTERLITZ H.W. -

The assay of the nutritive value of a protein by its effect on liver cytoplasm.

J.Physiol.(London), 1948, 107, 383-398.

17)- CLARK C.M., GOODLAD G.A.J., CHISHOLM J. and MUNRO H.N.-

Changes in the levels of adenosine triphosphate and glycogen in the liver caused by protein administration.

Nature, 1960, 186, 719-720.

18)- DENTON A.E. and ELVEHJEM C.A.-

Amino-acid concentration in the portal vein after ingestion of amino-acid.

J.Biol.Chem., 1954, 206, 455-460.

19)- DRURY H.F.-

Identification and estimation of pentoses in the presence of glucose.

Arch.Biochem., 1948, 19, 455-466.

20)- FISHER H. and SHAPIRO R. -

Amino-acid unbalance : rations low in tryptophan methionine or lysine and the efficiency of utilization of nitrogen in unbalanced rations.

J. Nutrit., 1961, 75, 395-401.

21)- FISHER H., GRIMINGER P., LEVEILLE G.A. and SHAPIRO R.-

Quantitative aspects of lysine deficiency and amino-acid unbalance.

J. Nutrit., 1960, 71, 213-220.

22)- FRITZ I.(a).-

The effects of the adrenal cortex on the release of N¹⁵ from tissue proteins of rats previously fed N¹⁵glycine.

Endocrinology, 1956, 58, 484-492.

23)- FRITZ I.(b).-

The preferential catabolism of recently synthesized protein during starvation.
Endocrinology, 1956, 58, 493-500.

24)- FRUTON J.S. and SIMMONDS S. -

"General Biochemistry".
John Wiley and Sons Inc., 1959, New York.

25)-GEIGER E. and PINSKY J.J.-

Utilization and nitrogen-sparing effect of fructose in alloxan diabetic rats.
Metabol.Clin.Exp., 1955, 4, 166-173.

26)- GIRARD A., ROBIN P. et JACQUOT R. -

Effets d'une surcharge alimentaire de méthionine sur la teneur du plasma en amino-acides libres et en certains de leurs dérivés. Etude sur le rat en croissance.
C.R.Acad.Sci., 1968, 266, 2160-2163.

27)- HARPER A.E.-

Amino acid toxicities and unbalances.
in "Mammalian protein metabolism", Munro H.N. and Allison J.B. Edit., Acad.Press, New York and London, 1964, vol. II, 87-134.

28)- HARPER A.E. and ROGERS Q.R. -

Amino acid unbalance.
Proc. Nutrit.Soc., 1965, 24, 173-190.

29)- HARRISON Ch.H. and LONG H.N.C.-

The regeneration of liver protein in the rat.
J.Biol.Chem., 1945, 161, 545-557.

30)- HEGSTED D.M. -

Protein requirements.
in "Mammalian protein metabolism". Munro H.N. and Allison J.B. Edit., Acad.Press, New York and London, 1964, Vol II, 135-171.

31)- HENRY K.M., KOSTERLITZ H.W. and QUENOUILLE M.H. -

A method for determining the nutritive value of protein by its effect on liver protein.
Brit.J.Nutrit., 1953, 7, 51-67.

32)- HENRY Y. et RERAT A. -

Influence de la qualité et de la quantité des matières azotées ingérées sur la consommation spontanée d'énergie chez le rat en croissance.
Ann.Biol.anim.Bioch.Biophys., 1962, 2, 267-276.

33)- HOFFMAN W.S. -

A rapid photoelectric method for the determination of glucose in blood and urine.
J.Biol.Chem., 1937, 120, 51-55.

34)- HOLT L.E. Jr., HALAC E.Jr and KAJDI C.N.-

The concept of protein stores and its implication in diet.
J.Am.Med.Assoc., 1962, 181, 699-704.

35)- HUBBEL R.B., MENDEL L.B. and WAKEMAN A.J. -

A new salt mixture for use in experimental diets.
J.Nutrition, 1937, 14, 273-285.

36)- HUGGET A.St G., and NIXON D.A. -

Enzymic determination of blood glucose.
Bioch.J., 1957, 66, 12P.

37)- JACQUOT R. -

Les facteurs d'Efficacité alimentaire
Cours de Nutrition F.A.O./O.M.S., Marseille 1952.

38)- KAMIN H. and HANDLER P. -

Effect of infusion of single amino acid upon excretion of other amino acids.
Am.J.Physiol., 1951, 164, 654-661.

39)- KLAVINS J.V.-

Pathology of amino-acid excess.V. Effects of methionine on free amino acids in serum.
Bioch.Biophys.Acta, 1965, 104, 554-565.

- 40)- KNOFF R.F., CONN J.W., FAJANS S.S., FLOYD J.C., GUNTSCHE E.M.
and RILL J.A. -

Plasma growth Hormone response to intravenous
administration of amino-acid.

J.Clin.Endocrinol.Metabol., 1965, 25, 1140-1144.

- 41)- KOSTERLITZ H.W.-

The effects of changes in dietary protein on the
composition and structure of liver cell.

J.Physiol.(London), 1947, 106, 194-210.

- 42)- KOSTERLITZ H.W. and CAMPBELL R.M. (a)

Storage of protein in adult animal.

Nutrit.Abstr.and Rev., 1945, 15, 1-14.

- 43)- KOSTERLITZ H.W. and CAMPBELL R.M. - (b)

The effect of diets deficient in tryptophan, ly-
sin and caloric value on the liver cytoplasm of
rats.

J.Physiol.(London), 1945, 104, p.16.

- 44)- KOSTERLITZ H.W. and CAMPBELL R.M. -

Assay of biological value of protein by its
effect on liver cytoplasm.

Nature, 1946, 157, 628.

- 45)- KRAHL M.E. -

"The action of insulin on cells"

Academic Press, New York, 1961.

- 46)- KREBS H.A. -

The metabolic fate of amino acids.

in "Mammalian protein metabolism". Munro H.N.

and ALLISON J.B. Edit., Acad.Press, New York and
London, 1964, Vol.I, 125-176.

- 47)- KUMTA U.S. and HARPER A.E.-

Amino acid balance and unbalance.

IX. Effect of amino acid unbalance on blood
amino acid pattern.

Proc.Soc.Exp.Biol.Med., 1962, 110, 512-517.

48)- LEATHEM J.H. -

Some aspects of hormone and protein metabolic interrelationships.

in "Mammalian protein metabolism", Munro H.N. and ALLISON J.B. Edit., Acad.Press, New-York and London, 1964, vol I, 343-380.

49)- LOWRY O.H., ROSEBROUGH N.J., FARR A.L. and RANDALL R.J. -

Protein measurement with the Folin phenol reagent
J.Biol.Chem., 1951, 193, 265-275.

50)- MANCHESTER K.L. and YOUNG F.G. -

Insulin and protein metabolism.
Vitamine and Hormone, 1961, 19, 95-132.

51)- McLAUGHLAN J.M. and ILLMAN W.I. -

Use of free plasma amino-acids levels for estimating amino-acid requirements of the growing rats.

J. Nutrit., 1967, 93, 21-24.

52)- MENDEL P., QUIRIN C., BLOCK M. and JACOB M.-

The influence of protein intake on RNA and protein synthesis in rat liver.

Life Science, 1966, 5, 325-330.

53)- MUNRO H.N. -

The role of insulin in the regulation of protein metabolism: a review.

Scot.Med.J., 1956, I, 285-293.

54)- MUNRO H.N. -

General aspects of the regulation of protein metabolism by diet and by hormones.

in "Mammalian protein metabolism". Munro H.N. and Allison J.B., Edit. Academic Press, New York and London, 1964, I, 382-481.

55)- MUNRO H.N. -

Relationship between body protein synthesis and protein intake.

Nutrit.Dieta, 1966, 8, 179-187.

56)-MUNRO H.N. and CHALMERS M.I. -

The influence of dietary protein quality on the retention of nitrogen induced by extracts of anterior hypophyseal lobe.

Quart.J.Exptl.Physiol., 1952, 37, 233-237.

57)- MUNRO H.N. and CLARK C.M. -

The incorporation of ^{14}C -labelled precursors into the ribonucleic acid of rat liver following administration of a nutritionally incomplete amino acid mixture.

Biochem.Biophys.Acta, 1959, 33, 551-553.

58)- MUNRO H.N. and THOMSON W.S.T.-

Influence of glucose on amino acid metabolism.

Metabol.Clin.Exp., 1953, 2, 354-361.

59)- MUNRO H.N., CLARCK C.M. and GOODLAD G.A.J.-

Loss of liver glycogen after administration of protein or amino acids.

Biochem.J., 1961, 80, 453-458.

60)- MUNRO H.N., BLACK J.G. and THOMSON W.S.T.-

The mode of action of dietary carbohydrate on protein metabolism.

Brit.J.Nutrit., 1959, 13, 475-485.

61)- PAWLACK M. et PION R. -

Influence d'une diminution du taux protéique de la ration sur les teneurs en acides aminés libres des tissus sanguin et musculaire du rat en croissance.

Ann.Biol.anim.Biochem.Biophys., 1968, 8, 457-461.

62)- PAWLACK M. et PION R. -

Influence de la supplémentation des protéines de blé par des doses croissantes de lysine sur la teneur en acides aminés libres du sang total et du muscle du rat en croissance.

Communication personnelle, 1969.

63)- PENG Y., BENEVENGA N.J. and HARPER A.E. -

Amino acid balance and food intake : effect of previous diet on plasma amino-acids.
J. Physiol., 1969, 216, 1020-1026.

64)- PERET J. and JACQUOT R. -

Nitrogen excretion on complete fasting and on nitrogen free diet-endogenous nitrogen.
Intern. Encyclopedic of Food Nutrition, Ed. Bigwood J., Pergamon Press (London), 1970, vol XI, (in press)

65)- PERETIANU J. -

Cercetari cu privire la valoarea nutritiva a serului uscat de bou.
Rev. Igiena, 1956, 4, 38-47.

66)- PERETIANU J. -

Etude de la régulation des ingesta chez le rat placé en alimentation séparée. Rôle des protéines et des acides aminés.
Thèse de Doctorat ès Sciences, 1967, Faculté des Sciences, Paris.

67)- PERETIANU J. et ABRAHAM J.^(a) -

Nouvelle technique de mesure du coefficient d'efficacité protéique.
Ann. Nutrit. Alim., 1963, 17, 81-102.

68)- PERETIANU J. et ABRAHAM J.^(b) -

Quelques nouveaux aspects de la régulation des ingérés caloriques au cours de la croissance du rat blanc.
Arch. Sci. Physiol., 1963, 17, 467-477.

69)- PERETIANU J., ABRAHAM J. et JACQUOT R. -

Une nouvelle technique de mesure du coefficient d'efficacité protéique et sa justification.
C.R. Acad. Sci., 1963, 256, 4751-4754.

70)- PERETIANU J., HEILPERN J. CAHANE M. -

Cercetaria actiunii acidului salicilic asupra dezvoltarii sobolanilor albi, coeficientului de utilizare digestiva al caseinei si regenerarii

protidelor hepatice.

Rev.Ig.Microb.Epid., 1955, 3, 47-57.

71)- PERETIANU J., SPORN A., HEILPERN J. si CAHANE M. -

Cercetarea actiunii acidului benzoic asupra dezvoltarii reproducerii sobolanului albi si a regenerarii protidelor hepatice.

Rev.Igiena, 1956, 3, 33-43.

72)- RERAT A., BOUFFAULT J.C. et JACQUOT R. -

Double limitation de l'efficacité protidique par carence ou par excès du même acide aminé indispensable démontré par l'aptitude de la DL lysine à suppléer le gluten de maïs ou du blé.
C.R.Acad.Sci., Paris, 1956, 243, 192-194.

73)- ROBIN P., ROBIN D., et JACQUOT R. -

Submicrodétermination des amino-acides.
Bull.Soc.Chim.Biol., 1967, 49, 449-451.

74)- ROSE W.C.-

The nutritive significance of the amino acids and certain related compounds.
Science, 1937, 86, 298-300.

75)- SANAHUJA J.C. -

Effect of amino-acid unbalance on food intake and food selection.
Vitalstoffe Zivilisationskrankheiten J., 1964, 42, 150-151.

76)- SANAHUJA J.C. and HARPER A.E.-

Effect of amino-acid unbalance on food intake and preference.
Am.J.Physiol., 1962, 202, 165-170.

77)- SANAHUJA J.C. and HARPER A.E. ^(a)

Effect of amino acid balance and unbalance.
XII.- Effect of amino-acid unbalance on self-selection of diet by the rat.
J.Nutrit., 1963, 81, 363-371.

the morphologic and biochemical changes in young rats fed the threonine-or valine- devoid diets. Arch.Pathol.,1961,72,468-479.

86)- SIDRANSKY H. and VERNEY E.(a)-

Chemical apthology of acute amino-acid deficiencies. VII- Morphologic and biochemical changes in young rats force-fed arginine,leucine, isoleucine, or phenyl-alanine-devoid deits. Arch.Pathol.,1964,78,134-148.

87)- SIDRANSKY H. and VERNEY E.(b)-

Chemical pathology of acute amino-acid deficiencies. VI- Influence of fat intake on the morphologic and biochemical changes in young rats force-fed a threonine-devoid diet. J.Nutrit.,1964,82,269-276.

88)- SIDRANSKY H. and VERNEY E.-

Chemical pathology of acute amino-acid deficiencies. VIII - Influence of amino-acid intake on the morphologic and biochemical changes in young rats force-fed a threonine-devoid diet. J.Nutrit.,1965,86,73-81.

89)- SIDRANSKY H. and VERNEY E. -

Effect of hypophysectomy on pathologic changes in rats force-fed a threonine-devoid diet. J.Nutrit.,1968,96,28-36.

90)- SIDRANSKY H.,SARMA D.S.R., BONGIORNO M. and VERNEY E.-

Effect of dietary tryptophan on hepatic polyribosomes and protein synthetis in fasted mice. J.Biol.Chem.,1968,243,1123-1132.

91)- SNEDECOR G.W. -

Statistical methods

Iowa State University Press, Ames, Iowa U.S.A., 1956, Vème édition,1962.

92)- SPOLTER P.D. and HARPER A.E.-

Effect of leucine, isoleucine and valine antagonism and comparison with the effect of ethionine on rat liver regeneration. Arch.Biochem.Biophys.,1963,100,369-377.

78)- SANAHUJA J.C. and HARPER A.C.-^(b)

Effect of dietary amino-acid pattern on plasma amino-acid pattern and food intake.
Am. J. Physiol., 1963, 204, 686-690.

79)- SANAHUJA J.C., RIO M.E. and LEDE M.N.-

Decrease in appetite and biochemical changes in amino-acid unbalance in the rat.
J. Nutrit., 1965, 86, 424-432.

80)- SAUBERLICH H.E.-

Studies on the toxicity and antagonism of amino-acids for weanling rats.
J. Nutrit., 1961, 75, 61-72.

81)- SCHNEIDER W.C. -

Phosphorus compounds in animal tissues.
I- Extraction and estimation of desoxypentose nucleic acid and of pentose nucleic acid.
J. Biol. Chem., 1945, 161, 293-303.

82)- SCHNEIDER W.C. -

Determination of nucleic acids in tissues by pentose analysis. In method in Enzymology .
Edit. S.P. COLOWICK and N.O. KAPLAN. New York Acad. Press. Vol III, 1957.

83)- SHEMIN D. and RITTENBERG D. -

Some interrelationships in general nitrogen metabolism.
J. Biol. Chem., 1944, 153, 401-421.

84)- SIDRANSKY H. and BABA T. -

Chemical pathology of acute amino-acid deficiencies. III.-Morphologic and biochemical changes in young rats fed valine- or lysine- devoid diets
J. Nutrit., 1960, 70, 436-483.

85)- SIDRANSKY H. and CLARK S.-

Chemical pathology of acute amino-acid deficiencies. IV- Influence of carbohydrate intake on

93)- THOMSON W.S.T. and MUNRO H.N.-

The relationship of carbohydrate metabolism to protein metabolism.IV- The effect of substituting fat for dietary carbohydrate.

J.Nutrit.,1955,56,139-150.

94)- WOIT C. -

Ueber die Verschiedenheiten der Eiweisszersetzung beim Hungern.

Z.Biol.,1866,2,308-365.

95)- WATERLOW J.C.,CRAVIOTO J. and STEPHEN J.M.L.-

Protein malnutrition in man.

Adv.Proteine Chemistry,1960,15,131-238.

96)- WOOL I.G. -

Effect of starvation and refeeding on incorporation of C14 amino-acids into protein of isolated rat diaphragm.

Am.J.Physiol.,1960,198,357-359.

97)- WOOL I.G. and CAVICCHI P. - Insulin regulation of protein

Insulin regulation of protein synthetis by muscle ribosomes: effect of the hormone on translation of messenger RNA for a regulatory protein.

Proc.Acad.Sci.,1966,56, 991-998.

98)- WOOL I.G. and KRAHL M.E. -

Effect of insulin " in vitro" on incorporation of ¹⁴C from pyruvate into the protein of isolated rat diaphragm in the presence of ¹²C alanine, ¹²C aspartic acid, and ¹²C glutamic acid.

Biochim.Biophys.Acta,1964,82,606-608.

99)- WUNNER W.H. ,BELL J. and MUNRO H.N.-

The effect of feeding with a tryptophan-free amino-acid mixture on rat-liver polysomes and ribosomal ribonucleic acid.

Biochem.J.,1966,101,417-428.

UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DES SCIENCES
DE PARIS

9, QUAI SAINT BERNARD - PARIS V^e

SERVICE DE LA SCOLARITÉ

Bureau des Enseignements du 3^e Cycle

TÉLÉPHONE : 336-25-25 - P

PERMIS D'IMPRIMER

DOCTORAT : DOCTEUR - INGENIEUR

THESE DE :

Nom : KOUTHON

Prénoms : Gabriel

Né (e) le 21 Avril 1939 à COTONOU Dép^t Dahomey

SUJETS

1^{ère} THESE : " Modalités du métabolisme de restauration après le
jeûne chez le Rat placé à l'alimentation séparée : influence de
l'apport azoté et de l'équilibre des acides aminés ."

2^e THESE (Propositions faites par la Faculté) :

Vu et permis d'imprimer

Paris, le

Le Recteur de l'Académie
de Paris



Vu et approuvé
Paris, le 22 DEC. 1970

Le Doyen de la Faculté
des Sciences de Paris

[Signature]

